

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ-ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
«ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ
ΠΑΘΗΣΕΙΣ»

ΑΝΘΙΠΠΗ Γ. ΠΑΣΣΑ

MD, Απόφοιτος Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΒΑΡΒΑΡΑ ΤΡΑΧΑΝΑ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ- ΜΟΝΙΜΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ , Επιβλέπουσα

ΑΣΠΑΣΙΑ ΤΣΕΖΟΥ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ, Μέλος

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΔΗΜΑΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ, Μέλος

ΛΑΡΙΣΑ, 2021

**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE**



**POSTGRADUATE MASTER PROGRAM
«HUMAN GENETICS-GENETIC COUNSELING»**

MASTER'S THESIS

**«MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AND NEURODEGENERATIVE
DISEASES»**

ANTHIPPI G. PASSA

MD

LARISSA, 2021

Πρόλογος

Η παρούσα εργασία με τίτλο " Μιτοχονδριακές διαταραχές και νευροεκφυλιστικές παθήσεις. " έχει ως αντικείμενο την μελέτη της σχέσης μεταξύ των μιτοχονδριακών διαταραχών και των νευροεκφυλιστικών παθήσεων, δηλαδή του τρόπου με τον οποίο ορισμένες δυσλειτουργίες στα μιτοχόνδρια μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση γνωστών παθήσεων του ΚΝΣ.

Πρόκειται για μια βιβλιογραφική ανασκόπηση (review) που άπτεται των ενδιαφερόντων του τομέα της βιολογίας , της γενετικής και της ιατρικής. Στόχος της, είναι η συγκέντρωση όσο το δυνατόν περισσότερων στοιχείων και πληροφοριών σχετικά με τον τρόπο που οι μιτοχονδριακές βλάβες οδηγούν σε νευροεκφύλιση, όπως προκύπτει από πληθώρα επιστημονικών συγγραφικών έργων που έχουν δημοσιευτεί κατά καιρούς.

Η επιλογή της συγκεκριμένης θεματολογίας για την εργασία οφείλεται στο έντονο ενδιαφέρον που εμφανίζουν, όσον αφορά τη μελέτη τους, οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις καθώς πρόκειται για οντότητες με διαρκώς αυξανόμενη νοσηρότητα και θνητότητα, αλλά και λόγω της ανάγκης κατάδειξης της σημασίας και του ρόλου των μιτοχονδρίων στην ομαλή λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού.

Η εργασία αποτελείται από τρία (3) κεφάλαια. Αρχικά (Κεφάλαιο 1), γίνεται αναφορά στα χαρακτηριστικά και τις λειτουργίες των μιτοχονδρίων, ενώ στη συνέχεια (Κεφάλαιο 2) υπογραμμίζεται ο ρόλος αυτών στη φυσιολογική λειτουργία του ΚΝΣ. Έπειτα (Κεφάλαιο 3), αναλύονται οι διαταραχές των μιτοχονδρίων και οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις και γίνεται προσπάθεια συσχέτισης μεταξύ των δύο. Η εργασία ολοκληρώνεται με σκέψεις για μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές και με τα συμπεράσματα που προκύπτουν από όλα όσα αναφέρονται νωρίτερα.

Περιεχόμενα

- **Περίληψη**
- **Abstract**
- **Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή στα μιτοχόνδρια**
 - 1.1: Ο ρόλος των μιτοχονδρίων
 - 1.2: Η δομή των μιτοχονδρίων
 - 1.3: Το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA)
 - 1.4: Η προέλευση των μιτοχονδρίων
 - 1.5: Η κληρονομηση των μιτοχονδρίων
 - 1.6: Η δυναμική των μιτοχονδρίων
 - 1.6.1: Σύντηξη
 - 1.6.2: Διαχωρισμός
 - 1.7: Βιογένεση των μιτοχονδρίων
 - 1.8: Κινητικότητα των μιτοχονδρίων
 - 1.9: ROS
 - 1.10: Μηχανισμοί ελέγχου της ποιότητας των μιτοχονδρίων
 - 1.10.1: Αυτοφαγία
 - 1.10.2: Μιτοφαγία
 - 1.10.2.1: Το μονοπάτι PINK1/ Parkin της μιτοφαγίας
 - 1.10.2.1.1: Το μονοπάτι PINK1/ Parkin και η δυναμική των μιτοχονδρίων
 - 1.10.2.2: Μη εξαρτώμενη από την Parkin μιτοφαγία
 - 1.10.2.3: Το μονοπάτι της ουβικουϊτίνης
 - 1.10.2.3.1: Η ρύθμιση της μιτοφαγίας από την ουβικουϊτίνη
- **Κεφάλαιο 2. Η φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου**
 - 2.1: Το νευρικό σύστημα
 - 2.2: Ο μεταβολισμός του εγκεφάλου
 - 2.3 : Ο ρόλος των μιτοχονδρίων στο ΚΝΣ
 - 2.4 : Η μιτοφαγία στον εγκέφαλο
- **Κεφάλαιο 3. Μιτοχονδριακές διαταραχές και νευροεκφυλιστικές παθήσεις**
 - 3.1: Οι διαταραχές των μιτοχονδρίων

- 3.2: Νευροεκφυλιστικές παθήσεις
- 3.3: Μιτοχόνδρια και νευροεκφύλιση
 - 3.3.1: Η νόσος Alzheimer's (AD)
 - 3.3.1.1: Γενικά στοιχεία περί AD
 - 3.3.1.2: Οι πρωτεΐνες της AD
 - 3.3.1.3: Μιτοχόνδρια και AD
 - 3.3.1.3.1: Οξειδωτικό στρες
 - 3.3.1.3.2: Διαταραχές μιτοφαγίας
 - 3.3.1.3.3: Η δυναμική των μιτοχονδρίων
 - 3.3.1.3.4: Διαταραχές του NAD⁺
 - 3.3.1.4: Η θεραπεία της νόσου Alzheimer's
 - 3.3.2: Η νόσος Parkinson's (PD)
 - 3.3.2.1: Γενικά στοιχεία περί PD
 - 3.3.2.2: Οι πρωτεΐνες της PD
 - 3.3.2.3: Μιτοχόνδρια και PD
 - 3.3.2.3.1: Οι διαταραχές της αναπνευστικής αλυσίδας
 - 3.3.2.3.2: Οι μεταβολές του μιτοχονδριακού DNA
 - 3.3.2.4: MiRNAs και PD
 - 3.3.2.5: Η θεραπεία της νόσου Parkinson's
 - 3.3.3: Η νόσος Huntington's (HD)
 - 3.3.3.1: Γενικά στοιχεία περί HD
 - 3.3.3.2: Γονίδια στη HD
 - 3.3.3.3: Οι νευροδιαβιβαστές στη HD
 - 3.3.3.4: Μιτοχόνδρια και HD
 - 3.3.3.4.1: Οξειδωτικό στρες
 - 3.3.3.5: Η θεραπεία της νόσου HD
 - 3.3.4: Η αταξία του Friedreich (FRDA)
 - 3.3.4.1: Γενικά στοιχεία περί FRDA
 - 3.3.4.2: Η φραταξίνη
 - 3.3.4.2.1: Η φυσιολογική φραταξίνη
 - 3.3.4.2.2: Η αύξηση των GAA επαναλήψεων στη φραταξίνη
 - 3.3.4.3: Η ανεπάρκεια της φραταξίνης και η διαταραχή των μιτοχονδρίων

3.3.4.4: Η θεραπεία της αταξίας του Friedreich

3.3.5: Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση (ALS)

3.3.5.1: Γενικά στοιχεία περί ALS

3.3.5.2: Μιτοχόνδρια και ALS

3.3.5.2.1: Διαταραχή της δομής των μιτοχονδρίων

3.3.5.2.2: Πρωτεΐνες ALS και μιτοχόνδρια

3.3.5.2.3: Διαταραχή της αναπνευστικής αλυσίδας

3.3.5.2.4: Οξειδωτικό στρες

3.3.5.2.5: Οι διαταραχές της ομοιόστασης του ασβεστίου

3.3.5.2.6: Διαταραχή της μιτοφαγίας

3.3.5.2.7: Διαταραχή της δυναμικής των μιτοχονδρίων

3.3.5.2.8: Διαταραχή των μηχανισμών ελέγχου

3.3.5.2.9: Διαταραχές της αξονικής μετακίνησης

3.3.5.3: Η θεραπεία της ALS

- **Συμπεράσματα**
- **Προοπτική**
- **Βιβλιογραφία**

Περίληψη

Τα μιτοχόνδρια είναι δυναμικά οργανίδια του κυττάρου που επιτελούν πλήθος λειτουργιών, με κυριότερη όλων την παραγωγή ATP μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Ωστόσο, εκτός από τους βασικούς παραγωγούς ενέργειας αποτελούν και τους βασικούς παραγωγούς των ROS. Οι ROS όταν παράγονται σε φυσιολογικά επίπεδα έχουν σπουδαία σημασία για το κύτταρο, καθώς λειτουργούν ως σηματοδοτικά μόρια. Όταν όμως, η ισορροπία παραγωγής και απομάκρυνσης τους διαταράσσεται μπορεί να προκύψει οξειδωτικό στρες με ολέθριες συνέπειες για το κύτταρο. Λόγω, λοιπόν, της εξέχουσας σημασίας των μιτοχονδρίων στον οργανισμό, έχουν αναπτυχθεί μηχανισμοί ελέγχου της ποιότητας τους ώστε να εξασφαλίζεται η ομοιόστασή τους. Εντούτοις, σε αρκετές περιπτώσεις οι μηχανισμοί αυτοί ανεπαρκούν με αποτέλεσμα τις διαταραχές των μιτοχονδρίων. Ο εγκέφαλος, ως ένα όργανο με υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις για την εξασφάλιση της ορθής σηματοδότησης, είναι απόλυτα εξαρτώμενος από την φυσιολογική λειτουργία των μιτοχονδρίων. Έτσι, δεν προκαλεί εντύπωση το γεγονός ότι οι μιτοχονδριακές διαταραχές σχετίζονται άμεσα με την εκδήλωση νευροεκφυλιστικών παθήσεων, όπως η νόσος Alzheimer's, η νόσος Parkinson's, η χορεία του Huntington, η αταξία του Friedreich και η Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση. Μέχρι σήμερα, οι περισσότερες από τις παθήσεις αυτής της κατηγορίας παραμένουν ανίατες και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις περιορίζονται στην συμπτωματική ανακούφιση των ασθενών. Ευελπιστούμε πως στο μέλλον, η πλήρης αντίληψη των παθογενετικών μηχανισμών των νευροεκφυλιστικών νόσων θα οδηγήσει στην ανακάλυψη νέων και πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών μέσων. Σε αυτή την εργασία, θα κατατεθούν οι μέχρι τώρα, γνώσεις μας γύρω από τα μιτοχόνδρια και θα εξεταστεί η συσχέτιση των μιτοχονδριακών διαταραχών με τις νευροεκφυλιστικές παθήσεις.

Λέξεις- κλειδιά : Μιτοχόνδρια, Διαταραχή, Νευροεκφύλιση, Νευροεκφυλιστικές Παθήσεις

Abstract

Mitochondria are dynamic organelles of the cell that perform various tasks, most important of all the production of ATP through oxidative phosphorylation. However, apart from being the basic producers of energy, they are also the basic producers of ROS. ROS, when produced in normal levels, are of great importance for the cell as they function as signaling molecules. Nevertheless, the imbalance of their production and discharge could lead to oxidative stress with pernicious consequences for the cell. Due to the prominent importance of mitochondria for the organism, quality control mechanisms have developed in order to ensure their homeostasis. In many cases though, these mechanisms are insufficient, resulting in mitochondrial disorders. The brain, being an organ with increased energy requirements to ensure proper signaling, is entirely depended on the normal function of mitochondria. It is therefore no surprise that mitochondrial disorders are directly related to the manifestation of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's chorea, Friedreich's ataxia and ALS. To this day, the majority of these disorders still remain incurable and the therapeutic interventions are limited to symptomatic relief of the patients. We hope that in the future, our full understanding of the pathogenic mechanisms of neurodegenerative diseases will lead to the invention of new and more efficient therapeutic measures. In this review, our current knowledge regarding mitochondria will be presented and the correlation between mitochondrial disorders and neurodegenerative diseases will be examined.

Key words: Mitochondria, Dysfunction, Neurodegeneration, Neurodegenerative Disorders

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή στα μιτοχόνδρια

1.1. Ο ρόλος των μιτοχονδρίων

Ο ρόλος των μιτοχονδρίων είναι αρκετά πολύπλοκος και ακόμη και αν πολλοί το αγνοούν, τα οργανίδια αυτά επιτελούν πλήθος διεργασιών που είναι απαραίτητες για την επιβίωση του κυττάρου και κατ' επέκταση του οργανισμού.

Μπορεί οι περισσότεροι να έχουν συσχετίσει τα μιτοχόνδρια με την οξειδωτική φωσφορυλίωση, αλλά στην πραγματικότητα αυτό είναι μόνο ένα από τα μονοπάτια στα οποία τα συναντάμε. Πράγματι, η οξειδωτική φωσφορυλίωση αποτελεί την κορυφαία διεργασία που λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια, αφού μέσω αυτής παράγεται περίπου το 90% της ενέργειας που χρειάζεται το κύτταρο με τη μορφή ATP (*Yan et al., 2019, Cells, 8(4): 379*).

Ωστόσο, ο ρόλος των μιτοχονδρίων δεν περιορίζεται εκεί καθώς αυτά αποτελούν σημαντική πηγή NADH μέσω του κύκλου του Krebs, συμμετέχουν σε μονοπάτια βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων (πχ. β- οξείδωση), συμμετέχουν στη βιοσύνθεση των πυριμιδινών, σχετίζονται με τη ρύθμιση των επιπέδων μεταβολιτών, αμινοξέων και συμπαραγόντων ενζύμων και φαίνεται να συνεισφέρουν επίσης στο μεταβολισμό μετάλλων, στη σύνθεση της αίμης, της αιμοσφαιρίνης και των συμπλόκων Fe-S κ.α (*Nunnari and Suomalainen, 2012, Cell, 148(6): 1145-1159*).

Τέλος, ρυθμίζουν την ομοιόσταση του Ca^{2+} , την παραγωγή και τη σύγχρονη απομάκρυνση των ROS, ενώ ταυτόχρονα εμπλέκονται σε διάφορα μονοπάτια όπως της απόπτωσης, της φλεγμονής, της κυτταρικής γήρανσης, της γενωμικής σταθερότητας, της διατήρησης των τελομερών κ.α (*Fiveson et al., 2017, Neurochem Int., 109: 202-209*).

1.2. Η δομή των μιτοχονδρίων

Ως προς τη δομή τους, τα μιτοχόνδρια αποτελούνται από δύο διακριτές μεμβράνες, την εξωτερική και την εσωτερική, με τη δεύτερη να σχηματίζει πτυχώσεις που ονομάζονται **ακρολοφίες** (*Yan et al, 2019, Cells, 8(4): 379*).

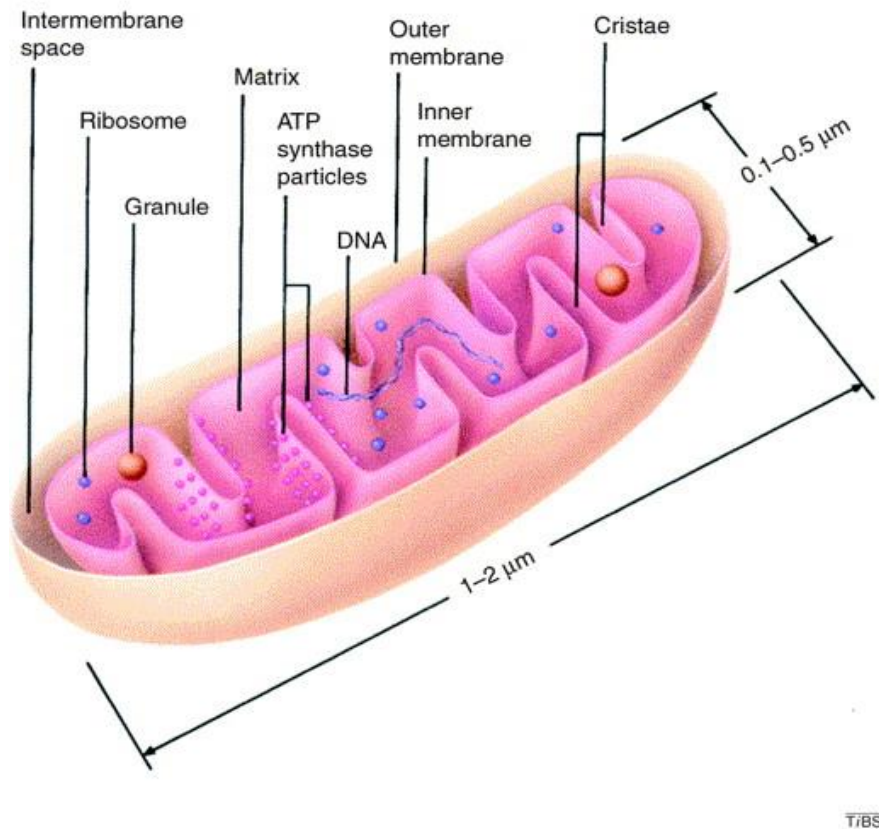
Η **εσωτερική μεμβράνη** χωρίζεται σε δύο διακριτές υπομονάδες: η πρώτη, είναι το τμήμα της εσωτερικής μεμβράνης που έρχεται σε επαφή με την εξωτερική μεμβράνη και η δεύτερη, είναι το τμήμα που διεισδύει στην μιτοχονδριακή μήτρα και σχηματίζεται από τις εγκολπώσεις της πρώτης.

Τα δυο τμήματα της εσωτερικής μεμβράνης συνδέονται μεταξύ τους μέσω των ακρολοφιών που σχηματίζονται, οι οποίες στοχεύουν στην αύξηση της επιφάνειας της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης αυξάνοντας έτσι το ρυθμό της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (*Yan et al, 2019, Cells, 8(4):*

379).

Μεταξύ των δυο μεμβρανών, διαμορφώνεται ο **διαμεμβρανικός χώρος**, ενώ η εσωτερική μεμβράνη αφορίζει το χώρο της **μήτρας**, εντός της οποίας διαδραματίζεται ο μεγαλύτερος αριθμός των αντιδράσεων του κύκλου του Krebs και της β-οξείδωσης (Berg J.M., Tymoczko J.L. and Stryer L., 2012, *Biochemistry*(7th edition), Basingstoke: W.H. Freeman).

Η **εξωτερική μεμβράνη** είναι διαπερατή από την πλειονότητα των μικρών μορίων και των ιόντων, καθώς περιέχει μεγάλο αριθμό μορίων μιτοχονδριακής πορίνης (VDAC), μιας πρωτεΐνης που σχηματίζει πόρους. Αντίθετα, η εσωτερική μεμβράνη είναι αδιαπέραστη από όλα τα ιόντα και τα πολικά μόρια και η μετατόπιση μορίων όπως η ATP και το πυροσταφυλικό γίνεται με τη μεσολάβηση μεταφορέων (Berg J.M., Tymoczko J.L. and Stryer L., 2012, *Biochemistry*(7th edition), Basingstoke: W.H. Freeman).



Εικόνα 1. Η δομή του μιτοχονδρίου (Frey and Manella, 2000).

1.3. Το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA)

Τα μιτοχόνδρια διαθέτουν το δικό τους γενετικό υλικό. Πρόκειται για ένα δίκλωνο, κυκλικό (στις περισσότερες περιπτώσεις) μόριο DNA που ονομάζεται **μιτοχονδριακό DNA (mtDNA)**, το οποίο

κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες της αναπνευστικής αλυσίδας.

Κάθε μιτοχόνδριο περιέχει 1 ή περισσότερα μόρια mtDNA που εντοπίζονται στη μήτρα, πακεταρισμένα με τη βοήθεια πρωτεϊνών στις οποίες περιλαμβάνονται οι προχιμπιτίνες, η πρωτεΐνη ATAD3, ο μιτοχονδριακός μεταγραφικός παράγοντας A(TFAM), η πολυμεράση- γάμμα (POLG) κ.α., σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο mtDNA- πρωτεϊνών, το νουκλεοειδές (Yan *et al.*, 2019, *Cells*, 8(4): 379). Ένα ανθρώπινο μόριο mtDNA έχει μήκος 16,569 bp και περιέχει 37 γονίδια που κωδικοποιούν 13 πολυπεπτίδια, 2 rRNAs και 22 tRNAs. Όπως και το πυρηνικό DNA, το mtDNA αποτελείται από δύο αλυσίδες, οι οποίες αναφέρονται ως βαριά (H) και ελαφριά (L) αλυσίδα. Η αλυσίδα H κωδικοποιεί 12 πολυπεπτίδια, 2 rRNAs και 14 tRNAs ενώ τα υπόλοιπα 8 tRNAs όπως επίσης και το 13ο πολυπεπτίδιο (ND6) κωδικοποιούνται από την L αλυσίδα (Yan *et al.*, 2019, *Cells*, 8 (4): 379).

Ωστόσο, οι περισσότερες πρωτεΐνες που είναι απαραίτητες για τη λειτουργία του μιτοχονδρίου κωδικοποιούνται από το DNA του πυρήνα του κυττάρου και όχι από το ίδιο το οργανίδιο, γι' αυτό και τα μιτοχόνδρια χαρακτηρίζονται ως ημιαυτόνομα. Συγκεκριμένα, το DNA του πυρήνα κωδικοποιεί δομικές υπομονάδες της αναπνευστικής αλυσίδας, πρωτεΐνες μεταφοράς και άλλες πρωτεΐνες που συμβάλουν στη λειτουργικότητα του μιτοχονδρίου (Yan *et al.*, 2019, *Cells*, 8(4): 379).

1.4. Η προέλευση των μιτοχονδρίων

Λόγω της σπουδαιότητας των μιτοχονδρίων αναφορικά με την παραγωγή ενέργειας, εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι για περισσότερο από 2 εκ. χρόνια η ζωή στη Γη κυλούσε ομαλά και ανεξάρτητα από τα μιτοχόνδρια (Kramer and Bressan, 2018, *Perspectives on Psychological Science*, 13(1), 88-100). Πράγματι, τα απαραίτητα αυτά οργανίδια δημιουργήθηκαν κατά την πορεία της εξέλιξης και όπως φαίνεται, η προέλευση τους οφείλεται σε ένα γεγονός ενδοσυμβίωσης που έλαβε χώρα πολύ καιρό πριν. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, ένας προκαρυωτικός οργανισμός (αλφα-πρωτεοβακτήριο), ικανός να διεξάγει οξειδωτική φωσφορυλίωση, εγκολπώθηκε από κάποιο άλλο κύτταρο, πιθανότατα ένα αρχαίο και με το πέρασμα του καιρού "μεταμορφώθηκε" σε μιτοχόνδριο (Kramer and Bressan, 2018, *Perspectives on Psychological Science*, 13(1), 88-100). Το βακτηριακό DNA χάθηκε και μαζί του χάθηκε και η ικανότητα του βακτηρίου να ζει ανεξάρτητα, ενώ ταυτόχρονα, ο ευκαρυώτης- ξενιστής έγινε εξαρτώμενος από την ενέργεια (ATP) που παρήγαγε ο φιλοξενούμενος του. Η ενέργεια που παρήγαγε ο εισβολέας στον ξενιστή του, αποτέλεσε την κινητήρια δύναμη για τον σχηματισμό ενός ευκρινούς πυρήνα και, τελικά, την εξέλιξη προκαρυωτών σε ευκαρυώτες (Kramer and Bressan, 2018, *Perspectives on Psychological Science*, 13(1), 88-100).

Σύμφωνα με μελέτες που έχουν διεξαχθεί, έχει παρατηρηθεί πως το βακτηριακό γονιδίωμα με τη

μεγαλύτερη ομοιότητα με το μιτοχονδριακό, είναι εκείνο της *Rickettsia prowazekii* με αποτέλεσμα να μπορούμε πλέον με βεβαιότητα να θεωρήσουμε πως τα σημερινά μιτοχόνδρια προέρχονται από κάποιο πρόγονο της *R. prowazekii* ως συνέπεια ενός και μόνο γεγονότος ενδοσυμβίωσης (*Berg J.M., Tymoczko J.L. and Stryer L., 2012, Biochemistry(7th edition), Basingstoke: W.H. Freeman*).

1.5. Η κληρονομία των μιτοχονδρίων

Η κληρονομία των μιτοχονδρίων στα θηλαστικά είναι αποκλειστικά μητρική, δηλαδή μόνο τα μιτοχόνδρια του θηλυκού γαμέτη μεταβιβάζονται στους απογόνους. Παρά το γεγονός ότι τα σπερματοζωάρια περιέχουν μιτοχόνδρια που είναι παρόντα αμέσως μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου, πριν το στάδιο των 8 κυττάρων του ζυγωτού, τα πατρικά μιτοχόνδρια καταστρέφονται με επιλεκτική αυτοφαγία και μέσω του συστήματος ουβικουϊτίνης – πρωτεασώματος (*Sutovsky et al., 2003, Biol. Reprod., 68, 1793-1800*).

Αν και ακόμα δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως η αιτία και παραμένει άγνωστο το εξελικτικό πλεονέκτημα που προσφέρεται στο έμβρυο από αυτή τη διαδικασία, έχουν διατυπωθεί κατά καιρούς κάποιες αρκετά ελκυστικές θεωρίες που εν μέρει μπορούν να το αιτιολογήσουν.

Όπως έχει αποδειχθεί, το μιτοχονδριακό γονιδίωμα, όπως και εκείνο του πυρήνα, με το πέρασμα του χρόνου συσσωρεύει μεταλλάξεις οι οποίες αν μεταβιβαστούν στην επόμενη γενιά θα έχουν ολέθρια αποτελέσματα για τη μοίρα του νέου οργανισμού (*Kramer and Bressan, 2018, Perspectives on Psychological Science, 13(1), 88-100*).

Σύμφωνα ,λοιπόν, με μελέτες που διεξήχθησαν από τους *Allen & De Paula*, προτάθηκε πως ο θηλυκός γαμέτης, δηλαδή το ωοκύτταρο, χάρη στο μεγάλο μέγεθος και κατ' επέκταση στην αφθονία του σε μιτοχόνδρια, έχει τη δυνατότητα να διατηρεί ένα μέρος των μιτοχονδρίων του σε αποθήκες, χρησιμοποιήτα και υγιή, με μόνο σκοπό τη μεταβίβαση αυτών και μόνο στους απογόνους (*Kramer and Bressan, 2018, Perspectives on Psychological Science, 13(1), 88-100*).

Στη δυνατότητα αποθήκευσης μιτοχονδρίων, συμβάλει και το γεγονός ότι τα ωοκύτταρα, ως στατικά οργανίδια, χρειάζονται ελάχιστη ενέργεια την οποία μπορούν να την προμηθευτούν είτε από άλλες πηγές παραγωγής ενέργειας είτε από τα μιτοχόνδρια γειτονικών κυττάρων (*Kramer and Bressan, 2018, Perspectives on Psychological Science, 13(1), 88-100*).

Αντίθετα, τα σπερματοζωάρια, που ως σκοπό έχουν την όσο το δυνατό γρηγορότερη έλευση στο ωάριο για να το γονιμοποιήσουν, έχουν πολύ υψηλές απαιτήσεις σε ενέργεια για την κίνηση τους με αποτέλεσμα να αναγκάζονται να επιστρατεύουν όλο τον πληθυσμό των μιτοχονδρίων που διαθέτουν προκειμένου να τους την παρέχουν. Αυτό έχει σαν κόστος τη φθορά και τη συσσώρευση μεταλλάξεων

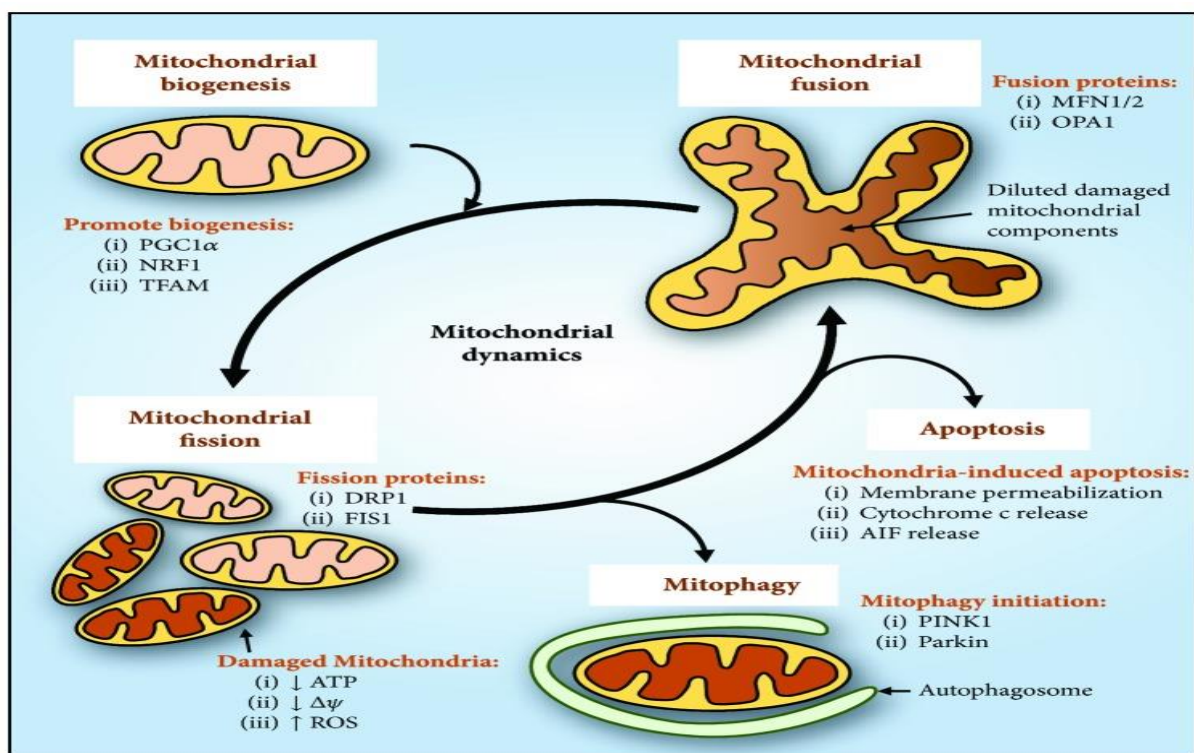
σε αυτά και έτσι εξηγείται η ανάγκη απομάκρυνσης τους από το έμβρυο (*Kramer and Bressan, 2018, Perspectives on Psychological Science, 13(1), 88-100*).

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η εξάλειψη των πατρικών μιτοχονδρίων παραμένουν ασαφείς, αν και υπάρχουν ενδείξεις ύπαρξης τριών βασικών μονοπατιών (*Yan et al., 2019, Cells, 8(4), 379*). Στο πρώτο συμμετέχει ο υποδοχέας P62, στον οποίο προσδένονται οι ουβικιτινιλωμένες πρωτεΐνες των πατρικών μιτοχονδρίων και μέσω αυτού μεταφέρονται στα λυσοσώματα για αποδόμηση. Στο δεύτερο, η αποακετυλάση των ιστονών 6 (HDAC6) προκαλεί το σχηματισμό συσσωματωμάτων από ουβικιτινιλωμένες πρωτεΐνες, τα οποία στη συνέχεια μεταφέρει στα αυτοφαγοσώματα για αποδόμηση. Τέλος, το τρίτο μονοπάτι αφορά την πρωτεΐνη VCP που μεταφέρει τις ουβικιτινιλωμένες πρωτεΐνες της μιτοχονδριακής μεμβράνης στο 26S πρωτεάσωμα, όπου καταστρέφονται (*Yan et al., 2019, Cells, 8(4), 379*).

1.6. Η δυναμική των μιτοχονδρίων

Τα μιτοχόνδρια αποτελούν δυναμικά οργανίδια που έχουν τη δυνατότητα να ενώνονται, να διαχωρίζονται, να διασπώνται, να διογκώνονται αλλά και να ανακυκλώνονται (*Johri and Beal, 2012, The Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics, 342: 619-630*). Έτσι, γίνεται αντιληπτό πως η διατήρηση της ομοιόστασης των μιτοχονδρίων είναι απαραίτητη για την εύρυθμη λειτουργία του κυττάρου, για αυτό και τα ίδια διαθέτουν ένα σύστημα δυναμικών διεργασιών προκειμένου να διασφαλίζεται η ποιότητά τους (*Huang et al., 2019, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, 1-26*).

Πιο συγκεκριμένα, οι διεργασίες εκείνες τις οποίες χρησιμοποιούν τα μιτοχόνδρια για να διατηρήσουν τη μεταβολική τους δραστηριότητα και την ακεραιότητα τους είναι η **σύντηξη (fusion)** και ο **διαχωρισμός (fission)** (*Annesley and Fisher, 2019, Cells, 8: 680*). Κάποιοι συγγραφείς τοποθετούν στην ίδια κατηγορία και τη βιογένεση (biogenesis) και την κινητικότητα (motility), ωστόσο εδώ θα αναλυθούν ξεχωριστά σύμφωνα με την πλειοψηφία της βιβλιογραφίας.



Εικόνα 2. Η ομοιοστάση των μιτοχονδρίων διατηρείται δυναμικά από τις διαδικασίες της βιογένεσης, της σύντηξης και του διαχωρισμού, της μιτοφαγίας και της απόπτωσης. (Huang *et al.*, 2019)

1.6.1. Σύντηξη

Πρόκειται για μια διαδικασία κατά την οποία δύο ή περισσότερα μιτοχόνδρια ενώνονται μεταξύ τους προκειμένου να μπορέσουν να ανταπεξέλθουν σε συνθήκες αυξημένου στρες. Έτσι, τα μιτοχόνδρια μπορούν να επικοινωνούν μεταξύ τους, να ανταλλάσσουν συστατικά και να διατηρούν την ακεραιότητα του mtDNA τους, ενώ ταυτόχρονα διευκολύνεται και η μετακίνηση τους σε μακρινές αποστάσεις (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Για να επιτευχθεί η **σύντηξη** των μιτοχονδρίων, πρέπει να συγχωνευτεί τόσο η εξωτερική όσο και η εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη. Αυτό επιτυγχάνεται με τη βοήθεια κάποιων πρωτεϊνών που ανήκουν στην οικογένεια των GTPασών, οι οποίες είναι οι **Mfn1**, **Mfn2** και **Opa1**. Οι δυο πρώτες, Mfn1 και Mfn2, συμμετέχουν στην σύντηξη των εξωτερικών μεμβρανών των μιτοχονδρίων, ενώ η Opa1 μεσολαβεί τη σύντηξη των εσωτερικών (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Αξίζει να αναφερθεί πως ένας ακόμα ρυθμιστής, αν και έμμεσος, της μιτοχονδριακής σύντηξης, είναι και η κινητικότητα των μιτοχονδρίων καθώς όσο μικρότερη η κινητικότητα τους τόσο λιγότερο πιθανό

είναι να ενωθούν με τα υπόλοιπα (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

1.6.2. Διαχωρισμός

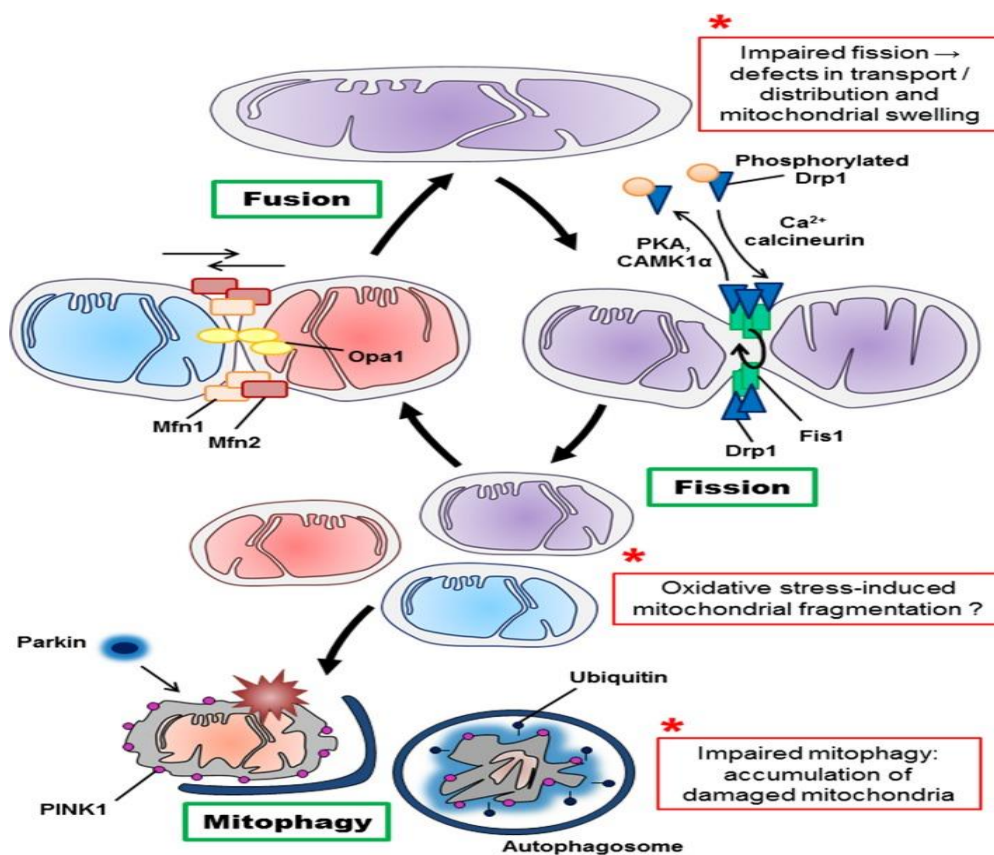
Όπως γίνεται αντιληπτό, ο **διαχωρισμός** αποτελεί την αντίθετη διεργασία από εκείνη της σύντηξης που μόλις περιγράψαμε. Πράγματι, ο διαχωρισμός έχει ως σκοπό την διαμερισματοποίηση των μιτοχονδριακών συστατικών που έχουν υποστεί βλάβη, μέσα σε θυγατρικό οργανίδιο το οποίο στη συνέχεια θα αποδομηθεί (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Πιο συγκεκριμένα, πριν το διαχωρισμό, το DNA και οι πρωτεΐνες που έχουν υποστεί βλάβη συγκεντρώνονται στη μια πλευρά του μιτοχονδρίου ώστε κατά το διαχωρισμό, ένα από τα μιτοχόνδρια που προκύπτουν να περιέχει τα κατεστραμμένα μόρια και το άλλο τα φυσιολογικά (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Απαραίτητη για τον διαχωρισμό των μιτοχονδρίων είναι η πρωτεΐνη **Drp1**, επίσης μέλος της οικογένειας των GTPασών. Αντίθετα με τη διαδικασία της σύντηξης που απαιτεί συμμετοχή και των δυο μεμβρανών του μιτοχονδρίου, στο διαχωρισμό συμμετέχει μόνο η εξωτερική μεμβράνη (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η Drp1 βρίσκεται στην ανενεργό της κατάσταση στο κυτοσόλιο. Κατά τη διάρκεια του διαχωρισμού, ο οποίος λαμβάνει χώρα στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ) και στις θέσεις επικοινωνίας των μιτοχονδρίων (MAMs), το ΕΔ ξεκινά να τυλίγεται γύρω από τα μιτοχόνδρια. Στη συνέχεια, η Drp1 αποφωσφορυλιώνεται μέσω της δράσης ορισμένων ενζύμων και ενεργοποιείται, και με τη βοήθεια της πρωτεΐνης FIS1 μεταφέρεται στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, όπου ολοκληρώνει το διαχωρισμό των μιτοχονδρίων (Grimm and Eckert, 2017, *Journal of Neurochemistry*, 143: 418-431).

Κλείνοντας, φαίνεται πως οι διαδικασίες της σύντηξης και του διαχωρισμού συμβαίνουν διαδοχικά. Αυτό σημαίνει πως, αφού δυο (ή περισσότερα) μιτοχόνδρια ενωθούν και σχηματίσουν ένα ενιαίο, ακολουθεί η σχάση του και ο σχηματισμός θυγατρικών μιτοχονδρίων με διαφορετικές ιδιότητες (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42). Έτσι, το θυγατρικό οργανίδιο που περιέχει τα υγιή συστατικά θα συνεχίσει να συμμετέχει σε κύκλους σύντηξης- διαχωρισμού, ενώ το μιτοχόνδριο που έχει συσσωρευμένες βλάβες θα αποδομηθεί (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Η διάκριση μεταξύ υγιούς και μη υγιούς θυγατρικού μιτοχονδρίου στηρίζεται στην αποπώλωση της μεμβράνης που εμφανίζει το δεύτερο, η οποία οδηγεί σε απώλεια των πρωτεϊνών Mfn1, Mfn2 και Opa1 και κατά συνέπεια σε αδυναμία συμμετοχής στη διαδικασία της σύντηξης, άρα σε κατακερματισμό (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).



Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση των μηχανισμών της σύντηξης, του διαχωρισμού και της μιτοφαγίας (Grimm and Eckert, 2017).

1.7. Βιογένεση των μιτοχονδρίων

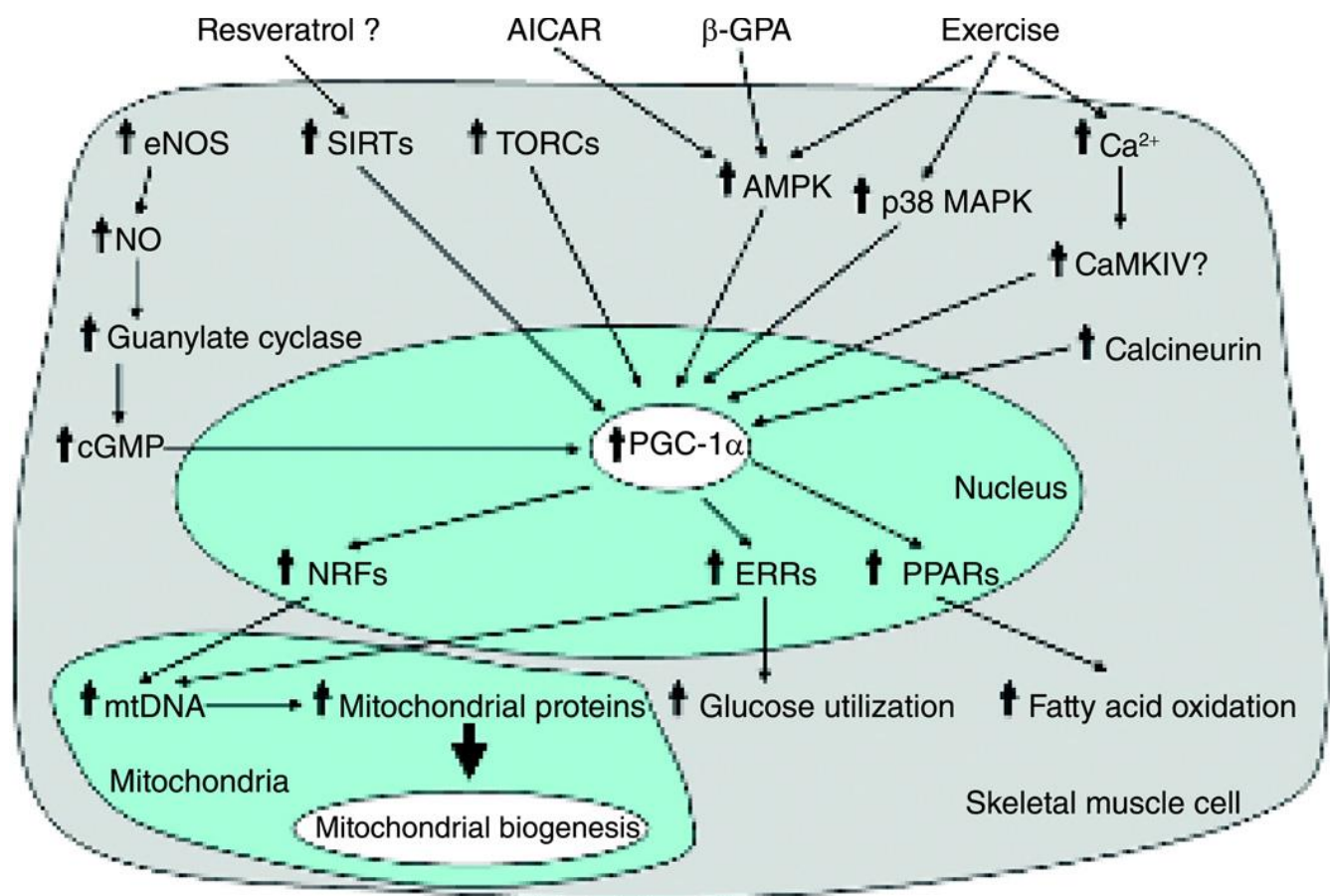
Με τον όρο **μιτοχονδριακή βιογένεση** αναφερόμαστε στη διαδικασία κατά την οποία τα κύτταρα αυξάνουν τη μιτοχονδριακή τους μάζα ώστε να αυξηθεί η παραγόμενη ενέργεια τους (Grimm and Eckert, 2017, *Journal of Neurochemistry*, 143: 418-431).

Η βιοσύνθεση των μιτοχονδρίων συμβαίνει συνήθως ,είτε ως προσπάθεια αποκατάστασης του μιτοχονδριακού ελλείμματος που προκύπτει από κάποια μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, είτε όταν αυξάνονται οι ενεργειακές ανάγκες του κυττάρου, όπως στην εμβρυική ανάπτυξη, στην άσκηση, στην ασιτία κ.α.(Golpich et al., *CNS Neurosci Ther.*, 2017, 23(1): 5-22).

Σαν διαδικασία είναι αρκετά περίπλοκη καθώς απαιτεί συγχρονισμένη αλληλεπίδραση μεταξύ των πρωτεϊνών που εκφράζονται από το πυρηνικό DNA και εκείνων που εκφράζονται από το mtDNA. Οι πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη μιτοχονδριακή βιογένεση είναι πολλές, με τις κυριότερες να είναι οι **NRF1, PGC1, TFAM, AMPK, TFMB2M, DNA πολυμεράση-γ** κ.α (Ploumi et al., 2017, *FEBS J.*, 284(2): 183-195). Η NRF1 και η PGC1 ρυθμίζουν την έκφραση των πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται

από το nDNA, ενώ η TFAM εμπλέκεται στην έκφραση των πρωτεϊνών του mtDNA.

Το κύριο σηματοδοτικό μονοπάτι της μιτοχονδριακής βιοσύνθεσης είναι εκείνο των **cAMP/ PKA**. Πιο συγκεκριμένα, η **PKA** ενεργοποιεί την πρωτεΐνη **CREB**, η οποία μεταφέρεται στα μιτοχόνδρια και ρυθμίζει τη μεταγραφή πολλών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση (Bouchez and Devin, 2019, *Cells*, 8(4): 287). Η **AMPK** αποτελεί ένα ρυθμιστή της ενεργειακής ομοιόστασης του κυττάρου και ενεργοποιείται όταν μειώνονται τα επίπεδα της ATP, οδηγώντας σε ενεργοποίηση της PGC-1, ρύθμιση της SIRT1 και αναστολή του mTOR μονοπατιού (Bouchez and Devin, 2019, *Cells*, 8(4): 287).



Εικόνα 4. Τα μονοπάτια που εμπλέκονται στη βιογένεση των μιτοχονδρίων (Jornayvaz and Shulman, 2010).

1.8. Κινητικότητα των μιτοχονδρίων

Η **κινητικότητα** των μιτοχονδρίων ρυθμίζεται από την πρωτεΐνη **Miro**, μια GTPάση που βρίσκεται στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και συμβάλλει στη σύνδεση της επιφάνειας των μιτοχονδρίων με την κινεσίνη Milton (Nunnari and Suomalainen, 2012, *Cell*, 148(6): 1145-1159).

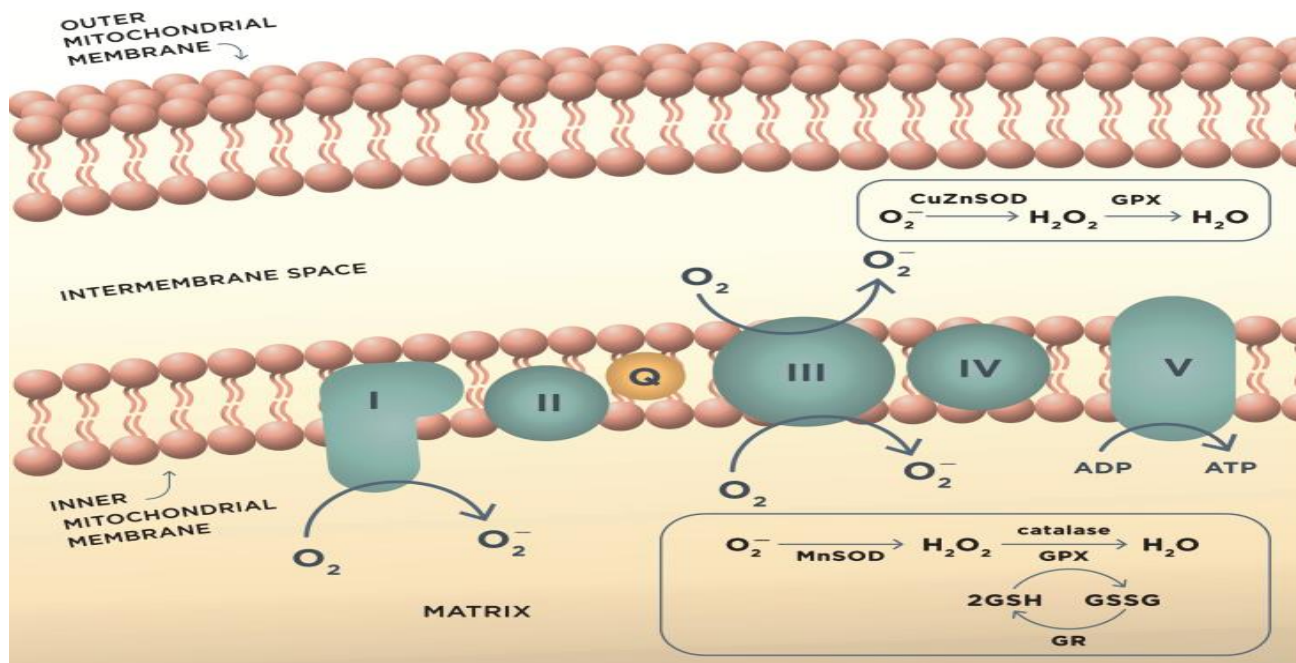
Λειτουργεί ως αισθητήρας των επιπέδων του κυτοσολικού Ca^{2+} και όταν αυτά είναι σε φυσιολογικά επίπεδα, η πρόσδεση του Ca^{2+} στην Miro οδηγεί στην αλληλεπίδρασή της με την κινεσίνη και σε αύξηση της κινητικότητας των μιτοχονδρίων. Αντίθετα, η δράση της Miro αναστέλλεται από τις υψηλές συγκεντρώσεις κυτοσολικού ασβεστίου. Η μιτοχονδριακή κινητικότητα είναι απαραίτητη τόσο στις περιπτώσεις κυτταρικής δυσλειτουργίας όσο και στη φυσιολογική κυτταρική διαίρεση (Eisner *et al.*, 2018, *Nat Cell Biol.*, 20(7): 755-765).

1.9. ROS

Όπως είναι γνωστό, κατά την οξειδωτική φωσφορυλίωση, το μοριακό O_2 αποτελεί τον τελικό αποδέκτη ηλεκτρονίων στην αλυσίδα μεταφοράς λόγω της υψηλής χημικής του συγγένειας για τα ηλεκτρόνια. Κατά τη μεταφορά των ηλεκτρονίων από το NADH στο O_2 , παρατηρείται μια μικρή διαρροή ηλεκτρονίων κυρίως στο σύμπλοκο I και λιγότερο στο σύμπλοκο III (Desai *et al.*, 2018, *Experimental Biology and Medicine*, 243: 554-562). Αυτή η διαρροή, έχει σαν αποτέλεσμα την μερική αναγωγή του O_2 η οποία οδηγεί σε σχηματισμό διαφόρων ενδιάμεσων παραπροϊόντων με κύριους εκπροσώπους το ανιόν του σουπεροξειδίου (O_2^-), που προκύπτει από τη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου στο O_2 , και το υπεροξείδιο (O_2^{2-}), που παράγεται κατά τη μεταφορά δυο ηλεκτρονίων σε αυτό.

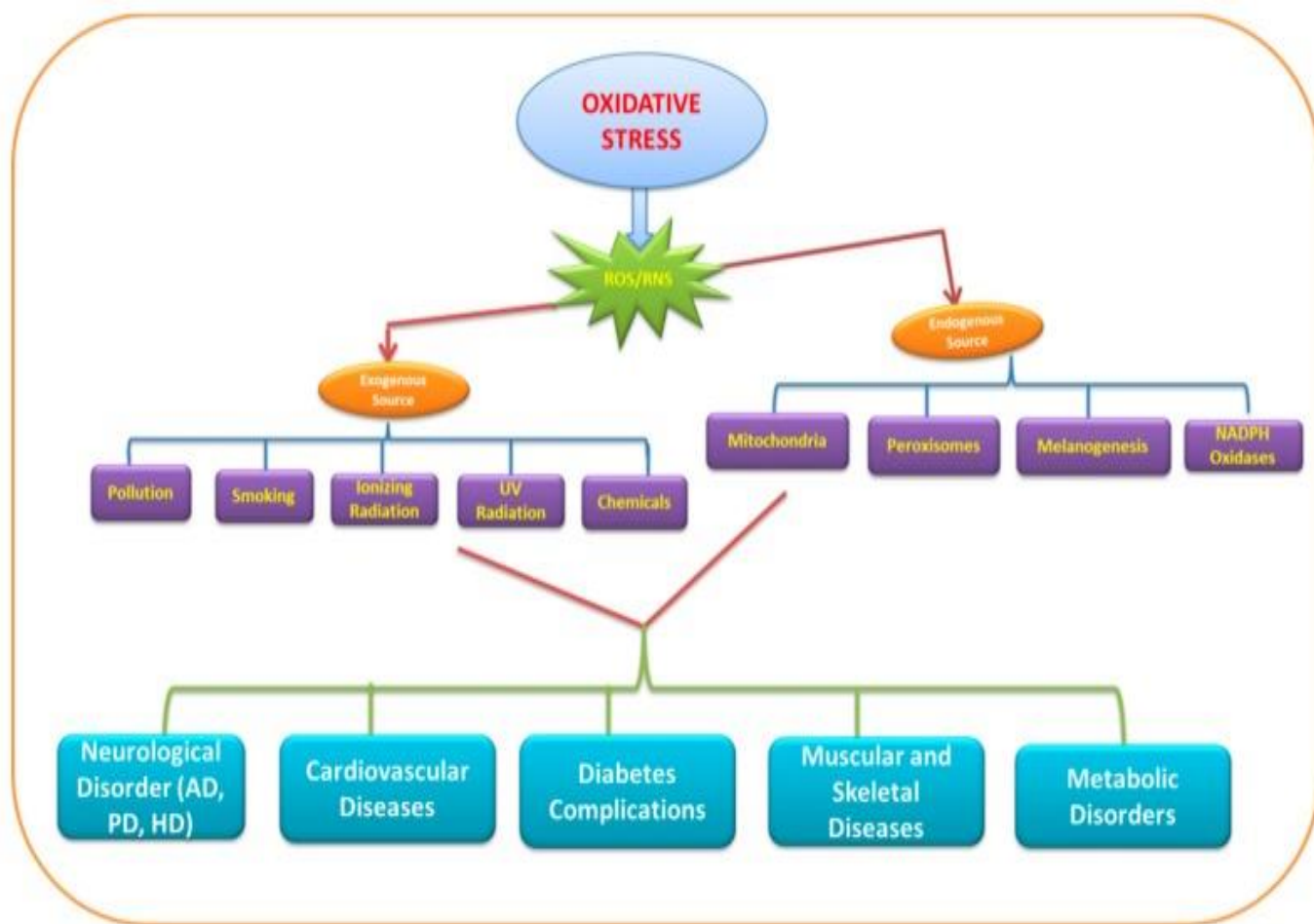
Αν και η στρατηγική είναι να μην απελευθερώνονται μερικώς ανηγμένα προϊόντα από τον καταλύτη, αυτό είναι αδύνατο να συμβεί με απόλυτη ακρίβεια και έτσι πάντα απελευθερώνονται μικρές ποσότητες ενδιάμεσων προϊόντων, η παρουσία των οποίων μπορεί να έχει καταστρεπτικές συνέπειες για τη λειτουργία του κυττάρου. Στο σύνολό τους, το ανιόν του σουπεροξειδίου, το υπεροξείδιο όπως επίσης και άλλα ενδιάμεσα που είναι πιθανό να προκύψουν από αυτές τις ενώσεις (π.χ. OH^-), αναφέρονται ως **αντιδραστικές ενώσεις οξυγόνου** (reactive oxygen species, **ROS**) (Berg J.M., Tymoczko J.L. and Stryer L., 2012, *Biochemistry*(7th edition), Basingstoke: W.H. Freeman) .

Λόγω της έντονης οξειδωτικής βλάβης που μπορούν να προκαλέσουν οι ROS στο κύτταρο, ο οργανισμός έχει επιστρατεύσει ένα αρκετά αποτελεσματικό αντιοξειδωτικό σύστημα, στο οποίο συμμετέχουν τρία βασικά ένζυμα: η δεσμουτάση του σουπεροξειδίου (SOD), η καταλάση και η γλουταθειόνη (GSH) (Berg J.M., Tymoczko J.L. and Stryer L., 2012, *Biochemistry*(7th edition), Basingstoke: W.H. Freeman) .



Εικόνα 5. Η παραγωγή των ROS από τα μιτοχόνδρια κατά την οξειδωτική φωσφορυλίωση και οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί (Tönnies and Trushina, 2017).

Παρά το γεγονός ότι το μεγαλύτερο μέρος (90%) των μιτοχονδριακών ROS παράγονται από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων (electron transport chain, ETC), εντούτοις αυτή δεν είναι η μόνη πηγή παραγωγής τους (Annesley and Fisher, 2019, *Cells*, 8: 680). Φαίνεται πως ένα μέρος των παραγόμενων ROS οφείλεται στη δράση πρωτεϊνών και συμπλόκων που εντοπίζονται στην μιτοχονδριακή μήτρα, όπως είναι τα ένζυμα του κύκλου του κιτρικού οξέος. Μια άλλη πηγή ROS, είναι κάποιες από τις πρωτεΐνες της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, παραδείγματος χάριν τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, όπως επίσης και πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης του μιτοχονδρίου, όπως είναι η MAO, η ρεδουκτάση του κυτοχρώματος b5 κ.α. (Angelova and Abramov, 2018, *FEBS Letters*, 592: 692-702).



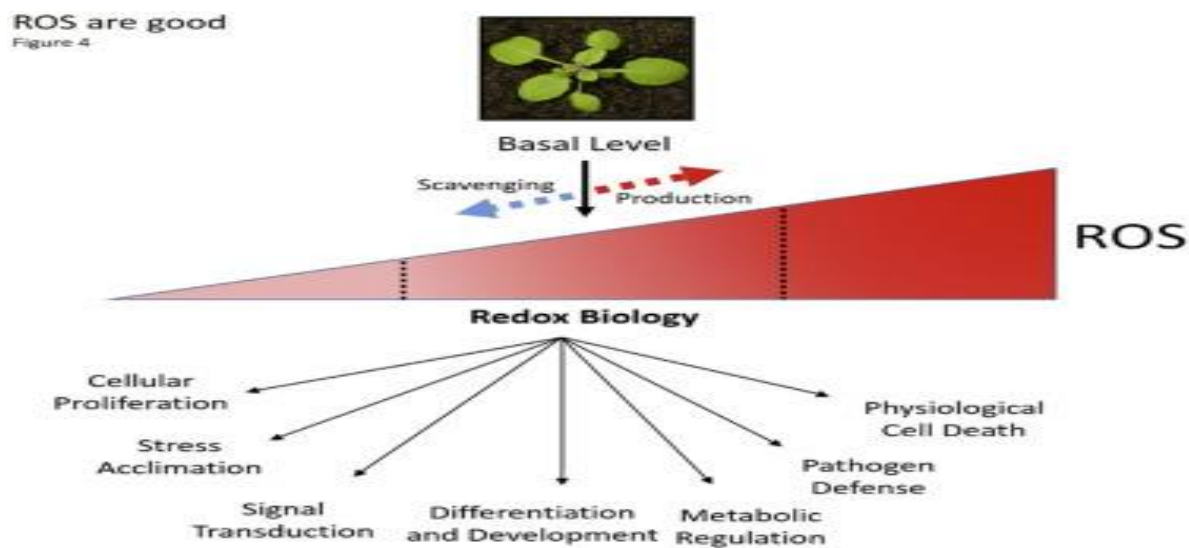
Εικόνα 6. Ενδογενείς και εξωγενείς πηγές ROS/ RNS (Singh *et al.*, 2019).

Αν κι έχει επικρατήσει η άποψη ότι οι ROS είναι επικίνδυνες και καταστρεπτικές για τον οργανισμό, στην πραγματικότητα, όταν η παραγωγή τους είναι ελεγχόμενη και εντός των επιτρεπτών ορίων, όχι μόνο δεν βλάπτουν το κύτταρο αλλά είναι και απαραίτητες για τη σωστή λειτουργία του.

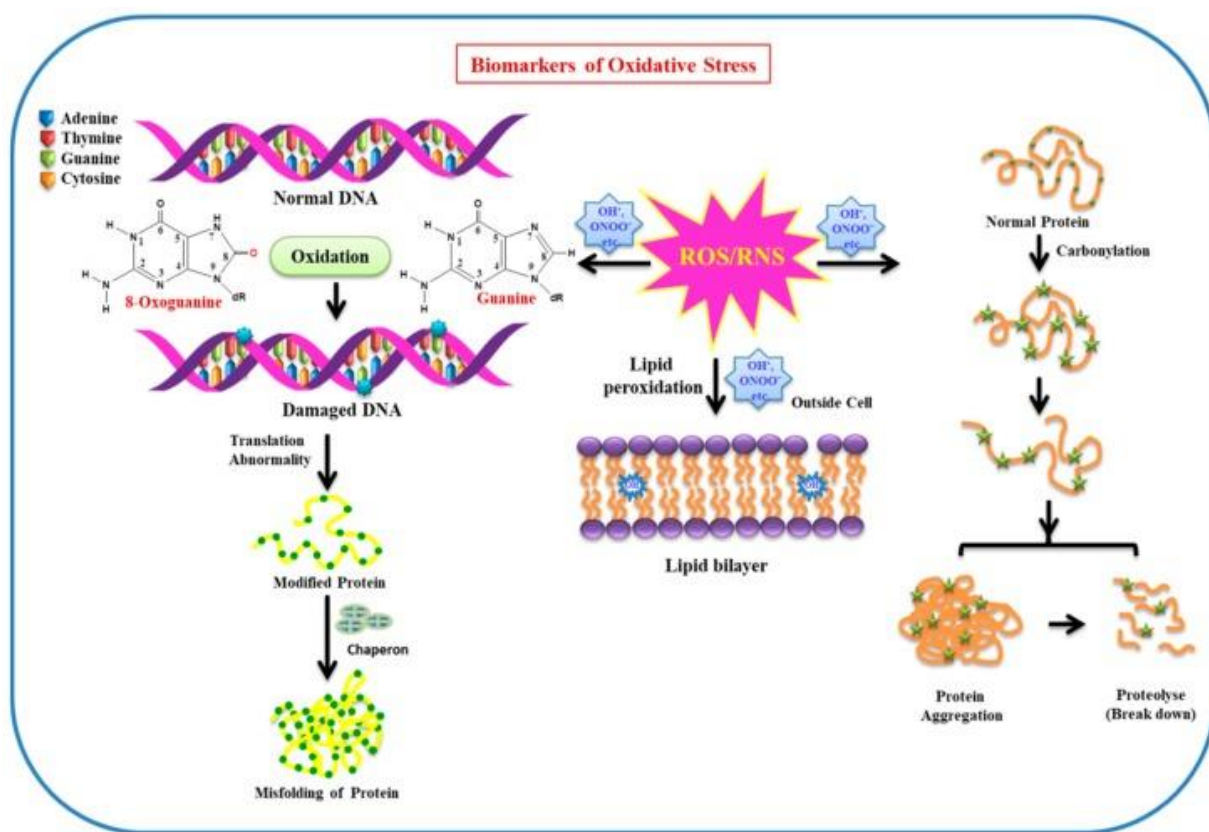
Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι ROS μπορούν να αποτελέσουν σηματοδοτικά μόρια και συμμετέχουν στις διαδικασίες της φλεγμονής, της ανοσολογικής απόκρισης, της συναπτικής πλαστικότητας, της μνήμης και της μάθησης (Grimm and Eckert, 2017, *Journal of Neurochemistry*, 143: 418-431), ενώ ταυτόχρονα φαίνεται να εμπλέκονται σε μονοπάτια κυτταρικής διαφοροποίησης και προσαρμογής σε συνθήκες στρες, όπως είναι η υποξία (Nunnari and Suomalainen, 2012, *Cell*, 148(6): 1145-1159).

Όταν όμως, για οποιονδήποτε λόγο, μεταβληθεί η ισορροπία μεταξύ της παραγωγής ελευθέρων ριζών και του αντιοξειδωτικού συστήματος, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της κυτταρικής λειτουργίας και ομοιόστασης. Σε αυτή την περίπτωση, που η παραγωγή ROS υπερβαίνει τις δυνατότητες

του οργανισμού να την περιορίσει, μπορεί να προκληθεί οξειδωτικό στρες, με καταστροφή του DNA (συμπεριλαμβανομένου και του μιτοχondριακού), των λιπιδίων και των πρωτεϊνών των κυττάρων (Berg J.M., Tymoczko J.L. and Stryer L., 2012, *Biochemistry* (7th edition), Basingstoke: W.H. Freeman).



Εικόνα 7. Η διατήρηση ενός βασικού επιπέδου ROS στο κύτταρο είναι απαραίτητη για την ορθή κυτταρική λειτουργία (Ron Mittler, 2017).



Εικόνα 8. Οι επιδράσεις των ROS/ RNS στα βιομόρια (DNA, πρωτεΐνες, λιπίδια κ.α.) και η χρήση τους ως βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες στο κυτταρικό περιβάλλον (Singh *et al.*, 2019).

1.10. Μηχανισμοί ελέγχου της ποιότητας των μιτοχονδρίων

Καθώς η συσσώρευση ελαττωματικών μιτοχονδρίων μπορεί να προκαλέσει πληθώρα διαταραχών στο κύτταρο, είναι κρίσιμη η ύπαρξη ποιοτικών μηχανισμών ελέγχου που αφαιρούν τα δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια ώστε να διατηρείται ένας υγιής πληθυσμός αυτών.

Ένα από τα κυριότερα μονοπάτια ελέγχου είναι αυτό μέσω του **πρωτεολυτικού συστήματος**. Με τη βοήθεια δυο συμπλόκων AAA πρωτεασών της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, οι ξεδιπλωμένες πρωτεΐνες διασπώνται πρωτεολυτικά (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

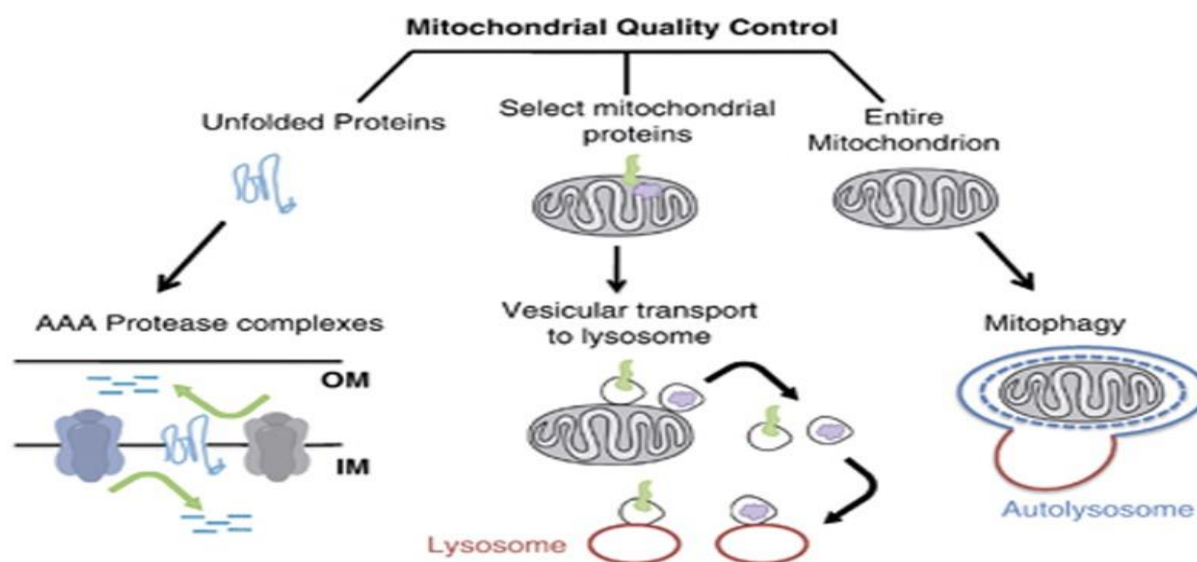
Το δεύτερο μονοπάτι σχετίζεται με τη **λυσosomalική διάσπαση**. Σύμφωνα με αυτό, επιλεγμένες δυσλειτουργικές πρωτεΐνες μεταφέρονται μέσω κυστιδίων που εξορμούνται από τα σωληνάρια των μιτοχονδρίων στα λυσοσώματα όπου αποδομούνται (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Ο επόμενος μηχανισμός, φαίνεται να εμπλέκει τη διαδικασία της **σύντηξης**. Πράγματι, όταν η

πρωτεϊνική βλάβη είναι μέτριας βαρύτητας, τότε δίνεται στο κύτταρο η δυνατότητα να συντήξει φυσιολογικά μιτοχόνδρια με μιτοχόνδρια που φέρουν ελλαττωματικά συστατικά προκειμένου να γίνει ανακατανομή των συστατικών τους και να αποκατασταθεί το έλλειμμα στα δεύτερα (Desai et al., 2018, *Experimental Biology and Medicine*, 243: 554-562).

Τέλος, σε περιπτώσεις που κρίνεται απαραίτητη η απομάκρυνση ολόκληρου του μιτοχονδρίου, αυτό επιτυγχάνεται μέσω της **μιτοφαγίας** και το μιτοχόνδριο μεταφέρεται μέσω ενός κυστιδίου που φέρει διπλή μεμβράνη στα λυσοσώματα όπου αποδομείται υδρολυτικά (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Η μιτοφαγία θα αναλυθεί λεπτομερώς στη συνέχεια.



Εικόνα 9. Τρία κύρια μονοπάτια ποιοτικού ελέγχου των μιτοχονδρίων (Ashrafi and Schwarz, 2013).

1.10.1. Αυτοφαγία

Ως **αυτοφαγία** ορίζεται η καταβολική διεργασία κατά την οποία συστατικά του κυτοσολίου και οργανίδια, συμπεριλαμβανομένων και των μιτοχονδρίων, μεταφέρονται μέσω δομών που φέρουν διπλή μεμβράνη και ονομάζονται αυτοφαγοσώματα, στα λυσοσώματα για αποδόμηση (Anzell et al., 2018, *Molecular Neurobiology*, 55(3):2547-2564).

Σύμφωνα με τους Youle και Narendra, υπάρχουν τρεις διαφορετικοί τύποι αυτοφαγίας. Ο κύριος τύπος, η **μακροαυτοφαγία**, είναι η διαδικασία μεταφοράς κατεστραμμένων πρωτεϊνών και οργανιδίων από το κυτταρόπλασμα στα λυσοσώματα για αποδόμηση μέσω των αυτοφαγοσωμάτων και αφορά κυρίως τη

μεταφορά μεγάλου μεγέθους κυτταρικών συστατικών, όπως είναι τα διάφορα οργανίδια (Youle and Narendra, 2011, *Nat Rev Mol Cell Biology*, 12 (1): 9-14).

Αντίθετα, στην *μικροαυτοφαγία*, προσεκβολές της μεμβράνης των λυσοσωμάτων περικυκλώνουν άμεσα μικρότερα συστατικά του κυτοσολίου και στη συνέχεια τα αποδομούν (Youle and Narendra, 2011, *Nat Rev Mol Cell Biology*, 12 (1): 9-14).

Τέλος, ο τρίτος τύπος ονομάζεται *αυτοφαγία μέσω σαπερονίων (CMA)* και περιλαμβάνει την στοχοποίηση δυσλειτουργικών πρωτεϊνών με τη βοήθεια ενός κυτοσολικού σαπερονίου, του Hsc70. Το σύμπλεγμα πρωτεΐνης- σαπερονίου, αλληλεπιδρά με έναν υποδοχέα της λυσοσωμικής μεμβράνης που ονομάζεται LAMP-2A και μέσω αυτού διασπάται (Youle and Narendra, 2011, *Nat Rev Mol Cell Biology*, 12 (1): 9-14).

Η αυτοφαγία (στο εξής, με τον όρο αυτό θα αναφερόμαστε στην μακροαυτοφαγία) διακρίνεται στην εκλεκτική και στην μη εκλεκτική (Youle and Narendra, 2011, *Nat Rev Mol Cell Biology*, 12 (1): 9-14).

Η *μη εκλεκτική* αυτοφαγία συμβαίνει σε συνθήκες υψηλών ενεργειακών αναγκών, με σκοπό να παρασχθούν στο κύτταρο τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά όταν αυτά δεν μπορούν να προέλθουν από το εξωκυττάριο περιβάλλον, ενώ η *εκλεκτική* αυτοφαγία που λαμβάνει χώρα σε συνθήκες επάρκειας θρεπτικών συστατικών, αποσκοπεί στην απομάκρυνση κατεστραμμένων ή επιβλαβών οργανιδίων, όπως τα μιτοχόνδρια. (Youle and Narendra, 2011, *Nat Rev Mol Cell Biology*, 12 (1): 9-14).

Η διαδικασία αυτή, ξεκινά με τον σχηματισμό ενός μεμβρανικού σχηματισμού, του *φαγοφόρου*, το οποίο περικυκλώνει μια συγκεκριμένη περιοχή του κυτταροπλάσματος ή ένα οργανίδιο, σχηματίζοντας μια δομή διπλής μεμβράνης, το *αυτοφαγόσωμα*. Το αυτοφαγόσωμα, που περικλύει την υπό αυτοφαγία δομή, ενώνεται με ένα λυσόσωμα και σχηματίζουν ένα *αυτολυσόσωμα*, μέσα στο οποίο συμβαίνει η υδρολυτική διάσπαση του περιεχομένου του. Ο σχηματισμός του αυτοφαγώματος μπορεί να διακριθεί σε τέσσερις φάσεις (Anzell et al., 2018, *Molecular Neurobiology*, 55(3):2547-2564).

Ο *σχηματισμός της μεμβράνης του φαγοφόρου*, ξεκινά με τη φωσφορυλίωση του συμπλόκου ULK1 από την πρωτεϊνική κινάση AMPK. Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση πλήθους Atg πρωτεϊνών οι οποίες μεταφέρονται στο κέντρο σχηματισμού του αυτοφαγώματος. Επιπλέον, η φωσφορυλίωση του ULK1 προκαλεί και τη φωσφορυλίωση της Beclin 1, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί το σύμπλοκο P13 που είναι απαραίτητο για την πυρήνωση του φαγοφόρου (Anzell et al., 2018, *Molecular Neurobiology*, 55(3):2547-2564).

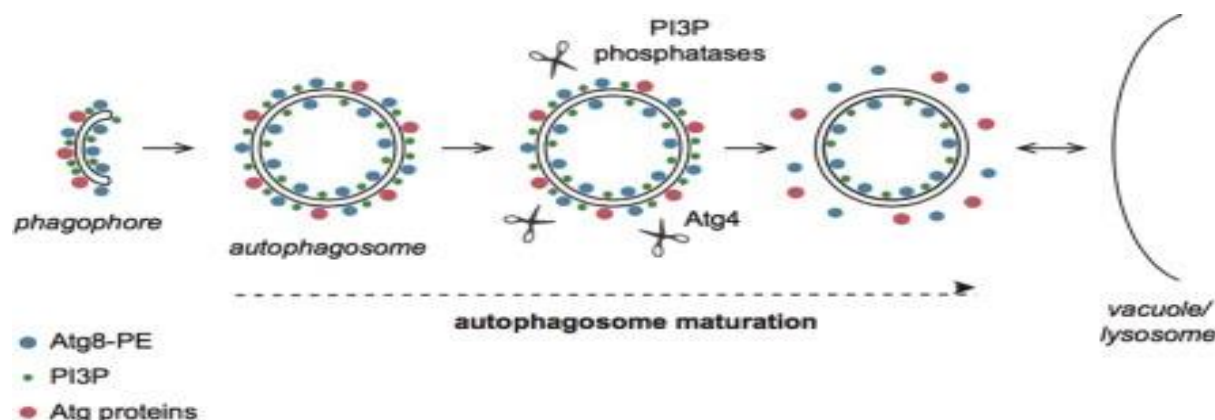
Η *επιμήκυνση* του φαγοφόρου διαμεσολαβείται από δύο συστήματα ομοιάζοντα την ουβικουΐτίνη (ULS). Το πρώτο, σχετίζεται με το σύμπλεγμα Atg5-Atg12 και πιο συγκεκριμένα ξεκινά με την ενεργοποίηση της Atg12 από την Atg7 και την μετέπειτα μεταφορά της στην Atg10 που είναι ήδη συνδεδεμένη με την

Atg5. Το σύμπλεγμα Atg5-Atg12 που προκύπτει, σχηματίζει διμερές με την Atg16 και μαζί, στοχεύουν την μεμβράνη του φαγοφόρου. Το δεύτερο ULS σύστημα, αφορά τον διαχωρισμό της Atg8 από την Atg4 και την επεξεργασία της πρώτης από τις Atg7 και Atg3. Τα δύο αυτά ULS συστήματα μαζί με την LC3 οδηγούν στην επιμήκυνση του φαγοφόρου (Anzell *et al.*, 2018, *Molecular Neurobiology*, 55(3):2547-2564).

Στη φάση της *κύκλωσης*, το φαγοφόρο επιμηκύνεται μέχρι να περικλύσει τελείως το περιεχόμενο του και ωριμάζει σε αυτοφαγόσωμα, μέσω της σύνδεσης της LC3 σε διάφορες πρωτεΐνες- υποδοχείς που ανιχνεύουν κατεστραμμένα οργανίδια. Αρχικά, παράγεται η πρόδρομη μορφή της LC3, η προ- LC3, η οποία διαχωρίζεται από την Atg4B και σχηματίζεται έτσι η LC3I. Εκείνη, προσδένεται στην PE, σχηματίζοντας την LC3II, που στη συνέχεια μεταφέρεται στην εσωτερική και εξωτερική μεμβράνη του φαγοφόρου για επιμήκυνση μέχρι να σχηματιστεί το αυτοφαγόσωμα (Anzell *et al.*, 2018, *Molecular Neurobiology*, 55(3):2547-2564).

Η τελευταία φάση, αυτή της *αποδόμησης*, καταλήγει στη σύντηξη του αυτοφαγοσώματος με ένα λυσοσώμα και στην υδρολυτική διάσπαση των οργανιδίων. Προκειμένου να επιτευχθεί αυτό, η πρωτεΐνη TECPR1 του λυσοσώματος προσδένεται στο σύμπλεγμα Atg12- Atg5 του αυτοφαγοσώματος και έτσι σχηματίζεται τελικά το αυτοφαγολυσοσώμα. Μετά την αποδόμηση του περιεχομένου του αυτοφαγολυσοσώματος, οι μεμβράνες αυτού μπορούν είτε να χρησιμοποιηθούν εκ νέου είτε να μεταβολιστούν προς παραγωγή ενέργειας (Anzell *et al.*, 2018, *Molecular Neurobiology*, 55(3):2547-2564).

Όπως προαναφέρθηκε, η μακροαυτοφαγία (ή απλά αυτοφαγία) διακρίνεται σε εκλεκτική και μη εκλεκτική, αναλόγως των ενεργειακών αναγκών του κυττάρου. Οι βασικές κατηγορίες εκλεκτικής αυτοφαγίας αφορούν τα περοξισωμάτια (peroxophagy), τα ριβοσώματα (ribophagy), τα λιπίδια (lipophagy), τα ερυθρά αιμοσφαίρια (reticulophagy), το DNA (nucleophagy), παθογόνους μικροοργανισμούς (xenophagy) και τα μιτοχόνδρια (mitophagy) (Anzell *et al.*, 2018, *Molecular Neurobiology*, 55(3):2547-2564).

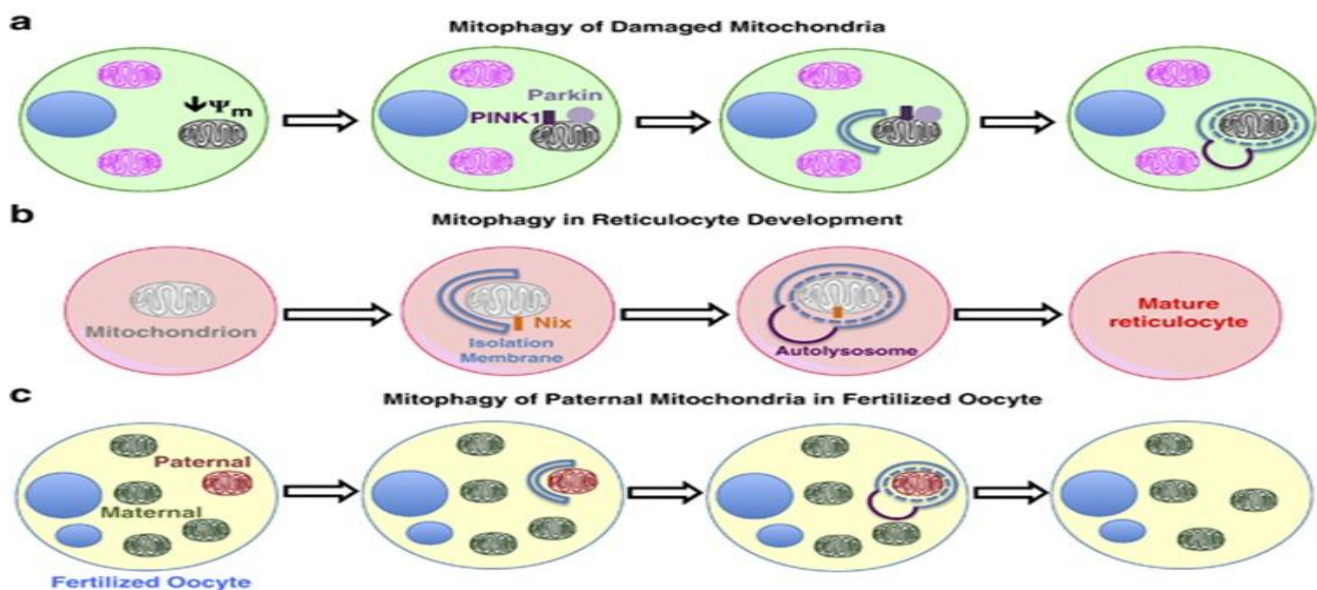


Εικόνα 10. Η ωρίμανση του αυτοφαγοσώματος (Reggiori and Ungermann, 2017).

1.10.2. Μιτοφαγία

Ο όρος **μιτοφαγία** χρησιμοποιείται για να περιγράψει την εξειδικευμένη μορφή αυτοφαγίας που χρησιμοποιείται για την επιλεκτική απομάκρυνση μιτοχονδρίων από το κύτταρο (Youle and Narendra, 2011, *Nat Rev Mol Cell Biology*, 12 (1): 9-14).

Όπως είναι προφανές, ο κυριότερος ρόλος της μιτοφαγίας είναι η απομάκρυνση δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων από το κύτταρο ως ένα σύστημα ποιοτικού ελέγχου. Εκτός αυτού όμως, φαίνεται πως η μιτοφαγία διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο και στη ρύθμιση του αριθμού των μιτοχονδρίων ώστε να εξυπηρετούνται οι ενεργειακές ανάγκες του κυττάρου. Έτσι, όταν η παραχθείσα από οξειδωτική φωσφορυλίωση ATP επαρκεί, μέσω της διαδικασίας αυτής, μειώνεται η μιτοχονδριακή μάζα (Youle and Narendra, 2011, *Nat Rev Mol Cell Biology*, 12 (1): 9-14). Τέλος, έχει αποδειχθεί πως η μιτοφαγία είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια ειδικών αναπτυξιακών σταδίων στα κύτταρα των θηλαστικών, όπως είναι η διαφοροποίηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ συμβάλλει και στην εξάλειψη των πατρικών μιτοχονδρίων από το γονιμοποιημένο ωάριο (Youle and Narendra, 2011, *Nat Rev Mol Cell Biology*, 12 (1): 9-14).



Εικόνα 11. Μονοπάτια μιτοφαγίας. (α) Τα κατεστραμμένα μιτοχόνδρια που έχουν χάσει το δυναμικό της μεμβράνης τους περιορίζονται μέσω της μιτοφαγίας. (β) Στα αναπτυσσόμενα ερυθροκύτταρα, όλα τα μιτοχόνδρια απομακρύνονται με τη μιτοφαγία. (γ) Τα μιτοχόνδρια των σπερματοζωαρίων εξαλείφονται από το γονιμοποιημένο ωάριο μέσω της μιτοφαγίας, επιτρέποντας την αποκλειστική κληρονομία των μητρικών μιτοχονδρίων. (Ashrafi and Schwarz, 2013)

1.10.2.1. Το μονοπάτι PINK1/ Parkin της μιτοφαγίας

Η **PINK1** είναι μια κινάση σερίνης/ θρεονίνης η οποία διαθέτει μια ακολουθία- στόχο για τα μιτοχόνδρια που της επιτρέπει την είσοδό της σε αυτά (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Στα υγιή μιτοχόνδρια, η PINK1 εισέρχεται μέσω του συμπλέγματος TIM/ TOM και εγκαθίσταται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη όπου αποδομείται πρωτεολυτικά από τις πρωτεάσες MPP και PARL (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Στην περίπτωση όμως μιτοχονδριακής βλάβης, αναστέλλεται η είσοδος της PINK1 στην εσωτερική μεμβράνη και αντί αυτού, η κινάση εγκαθίσταται στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, όπου αλληλεπιδρά με το σύμπλεγμα TOM (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Στη συνέχεια, η PINK1 φωσφορυλιώνει την **Parkin**, μια πρωτεΐνη του κυτοσολίου με δράση E3 λιγάσης και εκείνη μεταφέρεται αυτόματα στα μιτοχόνδρια. Εκεί, η Parkin προκαλεί την ουβικιτινίωση πολλών πρωτεϊνών της εξωτερικής μεμβράνης, κάποιες από τις οποίες χρησιμεύουν ως σηματοδοτικά μόρια για αυτοφαγικούς υποδοχείς, όπως είναι ο NDP52 και ο OPTN, ενώ άλλες στοχεύονται άμεσα από το πρωτεάσωμα (Desai et al., 2018, *Experimental Biology and Medicine*, 243: 554-562).

Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι ο σχηματισμός αυτοφαγοσωμάτων και η αποικοδόμηση των μιτοχονδρίων (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Τα κύρια υποστρώματα των μιτοχονδρίων των θηλαστικών στα οποία δρα η parkin είναι οι μιτοφουσίνες 1 και 2 (Mfn1 και Mfn2, αντίστοιχα) καθώς και ο vDAC1 και όλα βρίσκονται στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη (Youle and Narendra, 2011, *Nat Rev Mol Cell Biology*, 12 (1): 9-14).

Πιο συγκεκριμένα, η ουβικιτινίωση των Mfn1 και Mfn2 από την parkin, οδηγεί στην αποδόμηση τους. Δεδομένου του ρόλου που έχουν οι μιτοφουσίνες στη διαδικασία της σύντηξης των μιτοχονδρίων, γίνεται αντιληπτό πως η αποδόμηση τους αναστέλλει τη σύντηξη των μιτοχονδρίων που φέρουν βλάβες με τα φυσιολογικά, οδηγώντας τα έτσι στη μιτοφαγία (Youle and Narendra, 2011, *Nat Rev Mol Cell Biology*, 12 (1): 9-14).

Ο ακριβής μηχανισμός ενεργοποίησης της parkin από την PINK1 δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος. Μια υπόθεση αναφέρει πως η PINK1 προσδένεται άμεσα στην parkin και αφού την φωσφορυλιώσει, εκείνη ενεργοποιείται και μεταφέρεται στο μιτοχόνδριο (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42). Σύμφωνα με τη δεύτερη υπόθεση, η PINK1 ενεργοποιεί εμμέσως την parkin, καθώς

φωσφορυλιώνει ένα ενδιάμεσο υπόστρωμα το οποίο στη συνέχεια προσδένεται στην parkin και την ενεργοποιεί (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Αφού ενεργοποιηθεί η parkin, η δράση της αρχίζει να αυξάνεται. Μέχρι τώρα, έχουν μελετηθεί δύο βασικά μοντέλα που εξηγούν τη δράση της parkin μετά την ενεργοποίησή της. Σύμφωνα με το πρώτο μοντέλο, η parkin σχηματίζει K48 αλυσίδες πολυουβικουιτίνης σε πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης του μιτοχονδρίου, η πρωτεοσωμική διάσπαση των οποίων πυροδοτεί τη μιτοφαγία (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42). Το δεύτερο μοντέλο, υποστηρίζει πως η parkin σχηματίζει K63 αλυσίδες πολυουβικουιτίνης στις ίδιες πρωτεΐνες, οι οποίες αντί να οδηγήσουν σε πρωτεοσωμική διάσπαση, ενεργοποιούν ένα σηματοδοτικό μονοπάτι που ενεργοποιεί τη μιτοφαγία (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Μέχρι στιγμής έχουμε αναλύσει τους μηχανισμούς ενεργοποίησης της PINK1, την κινητοποίηση της parkin από την PINK1 καθώς και την δράση της parkin στις πρωτεΐνες της εξωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης που οδηγεί στην μιτοφαγία. Αυτό που μένει τώρα να εξηγήσουμε, είναι το πώς τελικά καταλήγει το μονοπάτι της PINK1/parkin να αλληλεπιδρά και να ενεργοποιεί το μηχανισμό της αυτοφαγίας. Σύμφωνα με μελέτες που έχουν κατά καιρούς διεξαχθεί, φαίνεται πως υπάρχουν κάποια υποστρώματα στα οποία επιδρά η parkin, οδηγώντας έτσι στην ενεργοποίηση της αυτοφαγίας.

Αρχικά, έχει αποδειχθεί πως η parkin επιστρατεύει την **Ambra 1**, μια πρωτεΐνη που ενεργοποιεί το σύμπλεγμα Beclin-1 PI3K, στα μιτοχόνδρια που έχουν υποστεί αποπόλωση. Η δραστηριοποίηση του συμπλέγματος Beclin-1, οδηγεί στο σχηματισμό της αρχικής μεμβράνης του αυτοφαγοσώματος γύρω από τα κατεστραμμένα μιτοχόνδρια (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

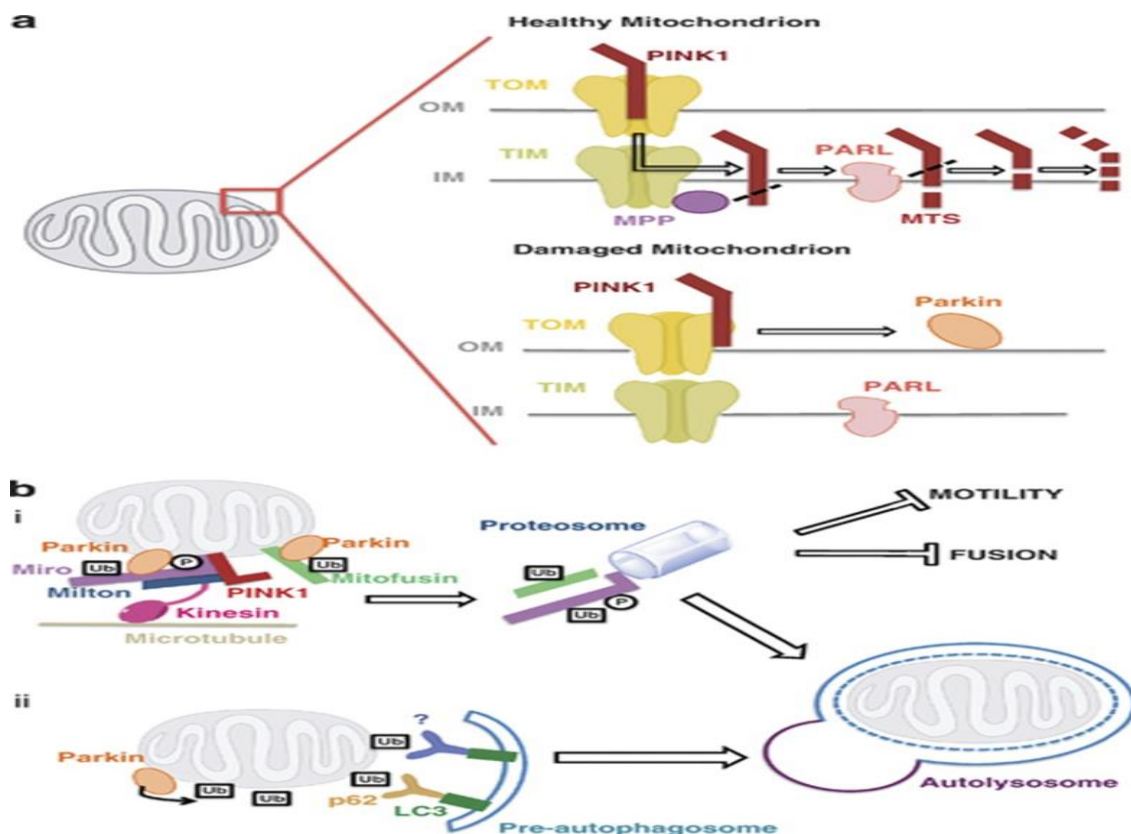
Εκτός αυτού, απαραίτητη για την *εξαρτώμενη από την parkin μιτοφαγία*, είναι και η **SMURF1**, μια πρωτεΐνη του κυτοσολίου με δράση E3 λιγάσης, η οποία αφού ενεργοποιηθεί από την parkin συνεισφέρει στη μεταφορά του κατεστραμμένου μιτοχονδρίου στο αυτοφαγόσωμα (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Τέλος, μια ακόμα πρωτεΐνη (για την οποία οι επιστήμονες δεν έχουν καταλήξει αν είναι απαραίτητη για την μιτοφαγία μέσω της parkin ή όχι), είναι η **p62**, που συσσωρεύεται στα αποπολωμένα μιτοχόνδρια και διευκολύνει την μεταφορά τους στα αυτοφαγοσώματα, μέσω της πρόσδεσης της στο LC3 (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

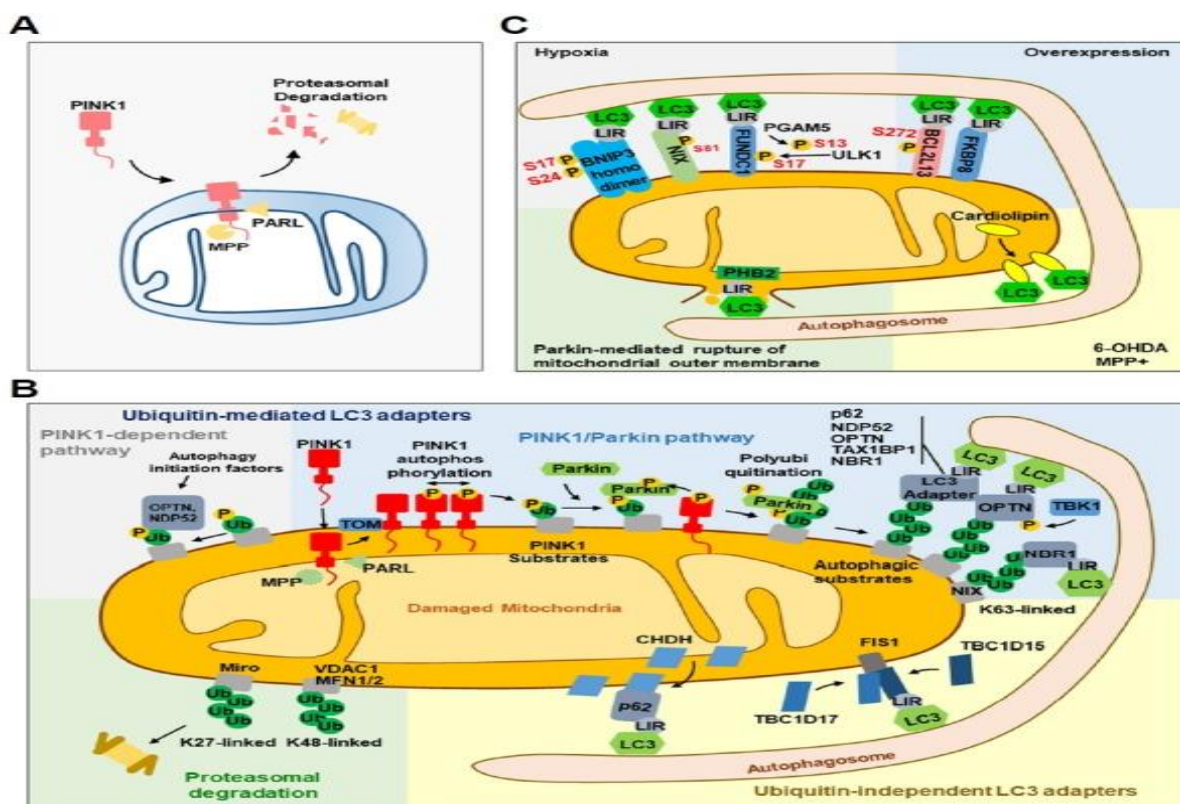
Ωστόσο, ο ρόλος της parkin δεν περιορίζεται μόνο στην απομάκρυνση των μιτοχονδρίων που έχουν υποστεί βλάβη. Έχει παρατηρηθεί πως εκτός από τη μιτοφαγία, η parkin συμμετέχει και στη βιοσύνθεση των μιτοχονδρίων, προκειμένου να αντικαταστήσει τα κατεστραμμένα μιτοχόνδρια με υγιή. Συγκεκριμένα, η parkin προκαλεί την αποδόμηση ενός παράγοντα αποσιώπησής της PARIS. Η απώλεια

της PARIS οδηγεί στην απελευθέρωση του PGC1α, ενός μεταγραφικού παράγοντα για τη βιοσύνθεση των μιτοχονδρίων, ο οποίος με τη σειρά του ενεργοποιεί τα αντίστοιχα γονίδια (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Συνοψίζοντας, φαίνεται πως το μονοπάτι PINK1/ parkin αποτελεί έναν εξαιρετικά σημαντικό ρυθμιστή της μιτοφαγίας και κατ' επέκταση της ομοιόστασης των μιτοχονδρίων. Όμως, δεν μπορεί να είναι ο μόνος. Σύμφωνα με παρατηρήσεις που αφορούν τόσο τους ανθρώπους όσο και τα ποντίκια, φαίνεται πως μεταλλάξεις στο μονοπάτι PINK1/ parkin δεν προκαλούν ιδιαίτερα σοβαρούς φαινοτύπους όπως θα συνέβαινε στην περίπτωση πλήρους αδυναμίας απομάκρυνσης των παθολογικών μιτοχονδρίων. Έτσι, καταλήγουμε πως υπάρχουν και άλλα μονοπάτια που συμμετέχουν στην διαδικασία της μιτοφαγίας ακόμα και όταν το μονοπάτι PINK1/ parkin αναστέλλεται (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).



Εικόνα 12. Το μονοπάτι της PINK1/ parkin. (a) Στα φυσιολογικά μιτοχόνδρια. (b) Στα κατεστραμμένα μιτοχόνδρια. (Ashrafi and Schwarz, 2013)



Εικόνα 13. Η αναγνώριση των μιτοχονδρίων από τους LC3 υποδοχείς κατά τη μιτοφαγία. (Α) Στα φυσιολογικά μιτοχόνδρια. (Β) Στα κατεστραμμένα μιτοχόνδρια. (C) Σε συνθήκες υποξίας. (Yoo and Jung, 2018)

1.10.2.1.1. Το μονοπάτι PINK1/ Parkin και η δυναμική των μιτοχονδρίων

Σύμφωνα με μελέτες, έχει βρεθεί μια αλληλεπίδραση μεταξύ του μονοπατιού PINK1/parkin και των διαδικασιών της σύντηξης και του διαχωρισμού των μιτοχονδρίων.

Δεδομένου του ότι το μέγεθος του αυτοφαγосώματος στα θηλαστικά κύτταρα κυμαίνεται από 500 έως 1500 nm, γίνεται αντιληπτό πως τα μεγάλα μιτοχονδριακά δίκτυα πρέπει να διαλυθούν μέσω διαχωρισμού πριν τη διαδικασία της μιτοφαγίας (Yoo and Jung, 2018, *Mol Cells*, 41 :18-26). Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη βοήθεια είτε παραγόντων που ενισχύουν το διαχωρισμό είτε παραγόντων που αναστέλλουν τη σύντηξη των μιτοχονδρίων (Yoo and Jung, 2018, *Mol Cells*, 41 :18-26) Επειδή όμως, πρόσφατες μελέτες απέδειξαν πως ο διαχωρισμός δεν αποτελεί προαπαιτούμενο για τη μιτοφαγία, οι επιστήμονες έχουν εστιάσει την προσοχή τους στην αναστολή της μιτοχονδριακής σύντηξης.

Πιο συγκεκριμένα, αποδείχθηκε πως η απώλεια του δυναμικού της μεμβράνης των μιτοχονδρίων οδηγεί σε μετακίνηση της parkin στα μιτοχόνδρια (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42). Σαν επακόλουθο, η parkin πολυουβικιτινιλιώνει την Mfn (πρωτεΐνη που ρυθμίζει τη σύντηξη), η οποία αποδομείται. Έτσι, τα κατεστραμμένα μιτοχόνδρια χάνουν την ικανότητα τους να συντηχθούν

με τα φυσιολογικά ώστε να προστατευτούν και τελικά καταλήγουν στη μιτοφαγία (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42). Απόδειξη αυτού που μόλις περιγράφηκε, αποτελούν τα ευρήματα μειωμένης μιτοφαγικής δραστηριότητας σε περιπτώσεις υπερέκφρασης της OPA1 (πρωτεΐνη που ενισχύει τη μιτοχονδριακή σύντηξη) (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Μια ακόμα διαδικασία η οποία φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με το μονοπάτι PINK1/parkin είναι αυτή της κινητικότητας των μιτοχονδρίων (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42). Σε περίπτωση αποπόλωσης των μιτοχονδρίων, η PINK1 και η parkin προσδένονται στην Miro, μια πρωτεΐνη που δεσμεύει τα συμπλέγματα κινεσίνης στην επιφάνεια του μιτοχονδρίου. Τότε, η PINK1 φωσφορυλιώνει τη Miro, η οποία οδηγείται προς αποδόμηση, απελευθερώνοντας έτσι την κινεσίνη από το μιτοχόνδριο (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42). Εξ' αιτίας της απομάκρυνσης της κινεσίνης, το μιτοχόνδριο χάνει την κινητικότητα του και, καθώς η στατικότητα δυσχεραίνει τη σύντηξη, κατ' επέκταση την ικανότητα του να συντηχθεί, φτάνοντας τελικά στη μιτοφαγία (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

1.10.2.2. Μη εξαρτώμενη από την Parkin μιτοφαγία

Έχουν βρεθεί αρκετές πρωτεΐνες που συμμετέχουν σε ανεξάρτητα από την parkin μονοπάτια αυτοφαγίας, όπως είναι η **AMBRA1**, η **FUNDC1**, η **Bcl12-L-13**, η **MUL1** και η **Nix/BNIP3L** (Fiveson et al., 2017, *Neurochem Int.*, 109: 202-209).

Πιο αναλυτικά, η AMBRA1 είναι μια πρωτεΐνη που συμμετέχει στην αυτοφαγία, την εμβρυογένεση και την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος και φαίνεται πως προκαλεί μιτοφαγία ανεξάρτητα από την parkin, καθώς προσδένεται άμεσα στην LC3. (Fiveson et al., 2017, *Neurochem Int.*, 109: 202-209). Με παρόμοιο τρόπο, δηλαδή μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης με τον LC3, συμπεριφέρεται και η Bcl12-L-13 κατά τη διάρκεια της μιτοφαγίας.

Αναφορικά με την FUNDC1, πρόκειται για μια πρωτεΐνη που αποτελεί κύριο ρυθμιστή της μιτοφαγίας που προκαλείται από την υποξία και η δράση της οφείλεται, όχι μόνο στην πρόσδεσή της στην LC3 αλλά και στην ικανότητα της να ρυθμίζει τη δυναμική των μιτοχονδρίων, καθώς έχει αποδειχθεί πως αλληλεπιδρά με τις πρωτεΐνες που μεσολαβούν το διαχωρισμό και τη σύντηξη των μιτοχονδρίων (DRP1 και OPA1, αντίστοιχα) (Fiveson et al., 2017, *Neurochem Int.*, 109: 202-209).

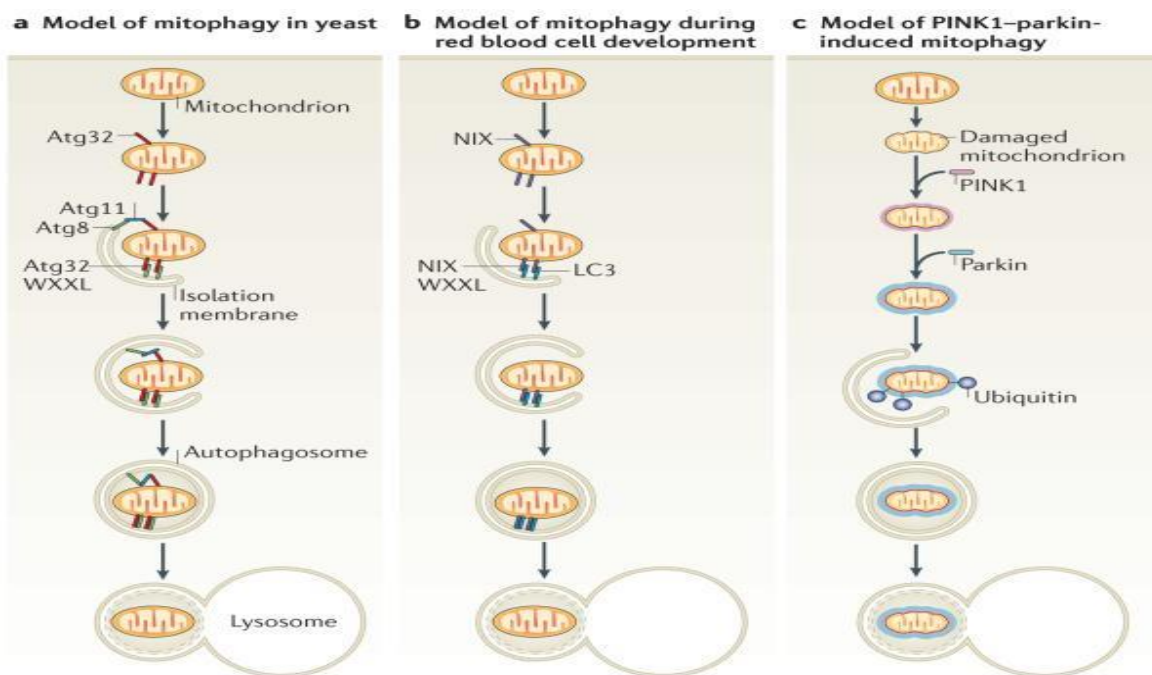
Η MUL1 είναι μια πρωτεΐνη με δράση E3 λιγάσης η οποία εγκαθίσταται στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη κατά τη διάρκεια της μιτοφαγίας. Σε περιπτώσεις ανεπαρκούς λειτουργίας του μονοπατιού PINK1/ parkin της μιτοφαγίας, έχει φανεί πως συμμετέχει στην εξαρτώμενη από την ουβικουϊτίνη

αποδόμηση της μιτοφουσίνης, βελτιώνοντας έτσι το φαινότυπο. Επιπλέον, η MUL1 συμμετέχει και στην κάθαρση των μιτοχονδρίων που βρίσκονται στα σπερματοζωάρια (*Fiveson et al., 2017, Neurochem Int., 109 : 202-209*).

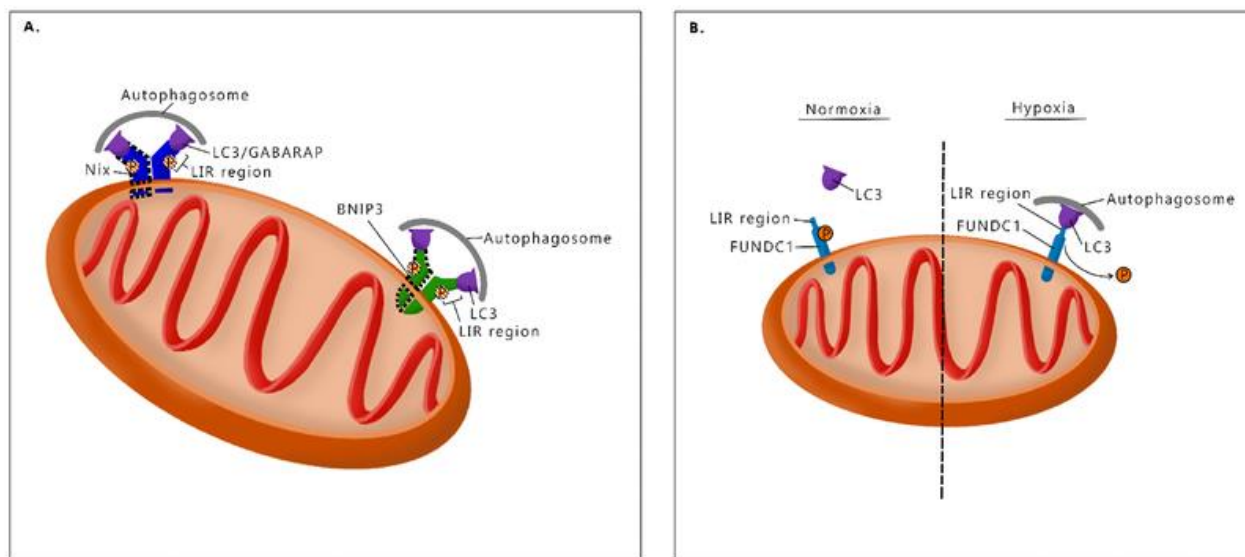
Ένα ακόμα μονοπάτι μιτοφαγίας που έχει μελετηθεί είναι εκείνο που εμπλέκει την Nix, μια πρωτεΐνη της εξωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, μέλος της Bcl2 οικογένειας (*Ashrafi and Schwarz, 2013, Cell Death and Differentiation, 20: 31-42*). Η Nix εξειδικεύεται στη μιτοφαγία στα ώριμα ερυθροκύτταρα, τα οποία ως γνωστόν δεν φέρουν μιτοχόνδρια. Τα ερυθροκύτταρα, λόγω της συνεχούς μεταφοράς οξυγόνου μέσω της αιμοσφαιρίνης, βρίσκονται διαρκώς υπό συνθήκες υψηλού οξειδωτικού στρες, το οποίο, σε περίπτωση που τα ερυθροκύτταρα διατηρούσαν τα μιτοχόνδρια τους, θα οδηγούσε σε αυξημένα επίπεδα ROS και άρα στον κυτταρικό θάνατο. Έτσι, κατά τη μετάβαση από την πρόδρομη στην ώριμη μορφή των ερυθροκυττάρων, η Nix μέσω ενός LC3 παράγοντα πρόσδεσης, οδηγεί τα μιτοχόνδρια στα αυτοφαγοσώματα για αποδόμηση (*Ashrafi and Schwarz, 2013, Cell Death and Differentiation, 20: 31-42*).

Επιπλέον, η Nix μαζί με μια άλλη πρωτεΐνη της bcl-2 οικογένειας, την Bnip3, εμπλέκεται και στην επαγόμενη από την υποξία -μιτοφαγία στους ινοβλάστες. Κατά την υποξία, παρατηρείται μεγάλη αύξηση του οξειδωτικού στρες και της παραγωγής ROS, σε επίπεδα βλαπτικά για το κύτταρο (*Ashrafi and Schwarz, 2013, Cell Death and Differentiation, 20: 31-42*). Έτσι, όταν η παροχή οξυγόνου στο κύτταρο μειώνεται, ξεκινά η υπερέκφραση της Nix και της Bnip3, οι οποίες σε υψηλά επίπεδα μπορούν να διαταράξουν την αλληλεπίδραση μεταξύ Bcl2 και Beclin1, οδηγώντας σε απελευθέρωση της Beclin1. Μετά την απελευθέρωσή της, η Beclin ξεκινά το σχηματισμό των μεμβρανών των αυτοφαγοσωμάτων καταλήγοντας, έτσι, σε αυτοφαγία εξαρτώμενη από την ATG5 (*Ashrafi and Schwarz, 2013, Cell Death and Differentiation, 20: 31-42*).

Κλείνοντας, αξίζει να αναφερθεί πως αρκετές από τις πρωτεΐνες που εμπλέκονται στα μη εξαρτώμενα από την parkin μονοπάτια μιτοφαγίας, όπως η Nix, η AMBRA1 και η FUNDC1, συμμετέχουν συχνά και στην εξαρτώμενη από την parkin αυτοφαγία (*Ashrafi and Schwarz, 2013, Cell Death and Differentiation, 20: 31-42*).



Εικόνα 14. Τα μονοπάτια μιτοφαγίας atg32, NIX και PINK1- parkin. (Youle and Narendra, 2011)



Εικόνα 15. Τα μονοπάτια μιτοφαγίας BNIP3/ NIX (A) και FUNDC1 (B). (Fritsch et al., 2020)

1.10.2.3. Το μονοπάτι της ουβικουΐνης

Η **ουβικουΐνη** (Ub) είναι μια πολύ συντηρημένη πρωτεΐνη, μεγέθους 8 kDa που εκφράζεται σε όλα

τα ευκαρυωτικά κύτταρα (Berg J.M., Tymoczko J.L. and Stryer L., 2012, *Biochemistry*(7th edition), Basingstoke: W.H. Freeman).

Το μονοπάτι της ουβικουϊτίνης συμμετέχει στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου, στην ανάπτυξη, στην απόπτωση, στην αντιγονοπαρουσίαση, στη μεταγωγή του σήματος και σε αρκετές άλλες διαδικασίες, καθοριστικές για την επιβίωση του κυττάρου (Desai et al., 2018, *Experimental Biology and Medicine*, 243: 554-562). Η ουβικουϊτίνη εξειδικεύεται στο να σημαδεύει τις πρωτεΐνες που προορίζονται για αποικοδόμηση, μέσω της ομοιοπολικής σύνδεσης μεταξύ του καταλοίπου λυσίνης (Lys) που βρίσκεται στο καρβοξυτελικό της άκρο και της ε-αμινομάδας αρκετών καταλοίπων λυσίνης στην πρωτεΐνη- στόχο. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται *ουβικουϊτίνωση* ή *ουβικιτινιλίωση* και η απαιτούμενη ενέργεια για την πραγματοποίησή της προέρχεται από την υδρόλυση της ATP (Berg J.M., Tymoczko J.L. and Stryer L., 2012, *Biochemistry*(7th edition), Basingstoke: W.H. Freeman)

Τα ένζυμα που συμμετέχουν στην ουβικουϊτίνωση είναι το E1 (ένζυμο ενεργοποίησης της ουβικουϊτίνης), το E2 (ένζυμο σύζευξης της ουβικουϊτίνης) και το E3 (λιγάση ουβικουϊτίνης- πρωτεΐνης) και η διαδικασία πραγματοποιείται σε τρία στάδια (Berg J.M., Tymoczko J.L. and Stryer L., 2012, *Biochemistry*(7th edition), Basingstoke: W.H. Freeman).

Στο πρώτο στάδιο, η γλυκίνη που βρίσκεται στο καρβοξυτελικό άκρο της ουβικουϊτίνης, αφού ενεργοποιηθεί από την ATP, προσδένεται σε μια σουλφυδρυλική ομάδα ενός καταλοίπου κυστεΐνης του E1 με θειοεστερικό δεσμό. Στη συνέχεια, η ενεργοποιημένη Ub μεταφέρεται σε μια σουλφυδρυλική ομάδα του E2 και τέλος, στο τρίτο βήμα, η ουβικουϊτίνη μεταφέρεται, μέσω του E3, από το E2 στην ε-αμινομάδα της πρωτεΐνης που πρόκειται να αποικοδομηθεί (Berg J.M., Tymoczko J.L. and Stryer L., 2012, *Biochemistry*(7th edition), Basingstoke: W.H. Freeman).

Το E3 παραμένει συνδεδεμένο στην πρωτεΐνη- στόχο και μπορεί να προσδέσει σε αυτή είτε ένα μόνο μόριο ουβικουϊτίνης (μονοουβικουϊτίνωση) είτε περισσότερα, σε μορφή αλυσίδων (πολυουβικουϊτίνωση). Σε αυτή την περίπτωση, το πρώτο μόριο ουβικουϊτίνης (Ub1) προσδένεται σε ένα συγκεκριμένο κατάλοιπο λυσίνης της πρωτεΐνης και τα επόμενα (Ub2, Ub3 κ.ο.κ.) προστίθενται σε ένα από τα επτά κατάλοιπα λυσίνης της Ub1 (Desai et al., 2018, *Experimental Biology and Medicine*, 243: 554-562).

Οι δύο πιο βασικές αλυσίδες πολυουβικουϊτίνωσης που προκύπτουν ανάλογα με τις λυσίνες που συνδέονται, είναι οι Lys48 και Lys63, με διαφορετικές λειτουργίες η κάθε μια. Οι αλυσίδες Lys48 εξειδικεύονται στη σήμανση των πρωτεϊνών που προορίζονται για αποικοδόμηση μέσω του πρωτεασώματος, ενώ οι αλυσίδες Lys63 λειτουργούν ως σηματοδοτικά μόρια σε διάφορα μονοπάτια, όπως είναι η επιδιόρθωση του DNA, η απόπτωση και η αυτοφαγία (Desai et al., 2018, *Experimental*

Biology and Medicine, 243: 554-562).

Πώς όμως αναγνωρίζει η ουβικουΐτίνη ποιες πρωτεΐνες προορίζονται για αποδόμηση και ποιες όχι; Η αλήθεια είναι πως οι πρωτεΐνες που πρόκειται να διασπαστούν από το πρωτεάσωμα φέρουν ειδικές αλληλουχίες αμινοξέων που ονομάζονται *σήματα αποικοδόμησης* (Berg J.M., Tymoczko J.L. and Stryer L., 2012, *Biochemistry*(7th edition), Basingstoke: W.H. Freeman).

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα, είναι ο **κανόνας του N-τελικού κατάλοιπου**, σύμφωνα με τον οποίο ο χρόνος ημίσειας ζωής μιας κυτταροπλασματικής πρωτεΐνης εξαρτάται σημαντικά από το κατάλοιπο που αυτή φέρει στο αμινο-τελικό της άκρο. Δηλαδή, μια πρωτεΐνη με ένα σταθεροποιητικό αμινοτελικό κατάλοιπο (π.χ. μεθειονίνη) έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από κάποια άλλη που στο αμινοτελικό της άκρο φέρει ένα αποσταθεροποιητικό κατάλοιπο (π.χ. αργινίνη, λευκίνη), ευνοώντας την ταχεία ουβικιτινίωσή της (Berg J.M., Tymoczko J.L. and Stryer L., 2012, *Biochemistry*(7th edition), Basingstoke: W.H. Freeman).

Άλλα γνωστά σήματα αποικοδόμησης, είναι τα **πλαίσια καταστροφής της κυκλίνης**, που στοχεύουν πρωτεΐνες του κυτταρικού κύκλου για αποδόμηση, όπως επίσης και οι **αλληλουχίες PEST** (Berg J.M., Tymoczko J.L. and Stryer L., 2012, *Biochemistry*(7th edition), Basingstoke: W.H. Freeman).

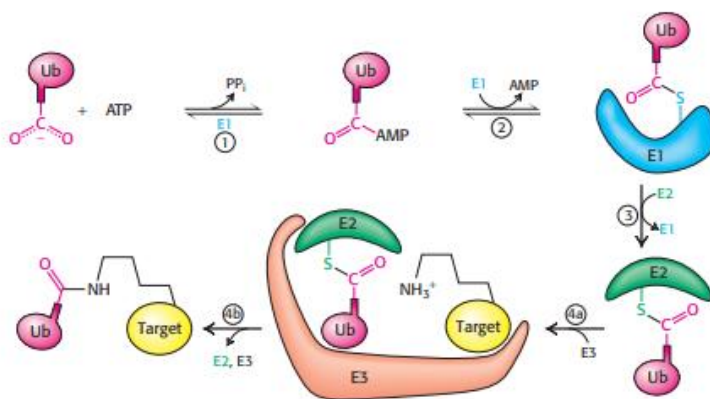


Figure 23.3 Ubiquitin conjugation. The ubiquitin-activating enzyme E1 adenylates ubiquitin (Ub) (1) and transfers the ubiquitin to one of its own cysteine residues (2). Ubiquitin is then transferred to a cysteine residue in the ubiquitin-conjugating enzyme E2 by the E2 enzyme. (3). Finally, the ubiquitin-protein ligase E3 transfers the ubiquitin to a lysine residue on the target protein (4a and 4b).

Εικόνα 16. Το μονοπάτι της ουβικουΐτίνης. (Berg J.M., Tymoczko J.L. and Stryer L., 2012, *Biochemistry*(7th edition), Basingstoke: W.H. Freeman).

1.10.2.3.1. Η ρύθμιση της μιτοφαγίας από την ουβικουΐτίνη

Μελετώντας λεπτομερώς το μονοπάτι της PINK1/ parkin μιτοφαγίας, φτάνουμε στο συμπέρασμα πως τα περισσότερα από τα στάδια προαπαιτούν την ουβικουΐτίνωση πρωτεϊνών.

Ξεκινώντας, μετά την ενεργοποίηση και την εγκατάσταση της PINK1 στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, εκείνη φωσφορυλιώνει τη Ser65 στην ουβικουΐτίνη που είναι

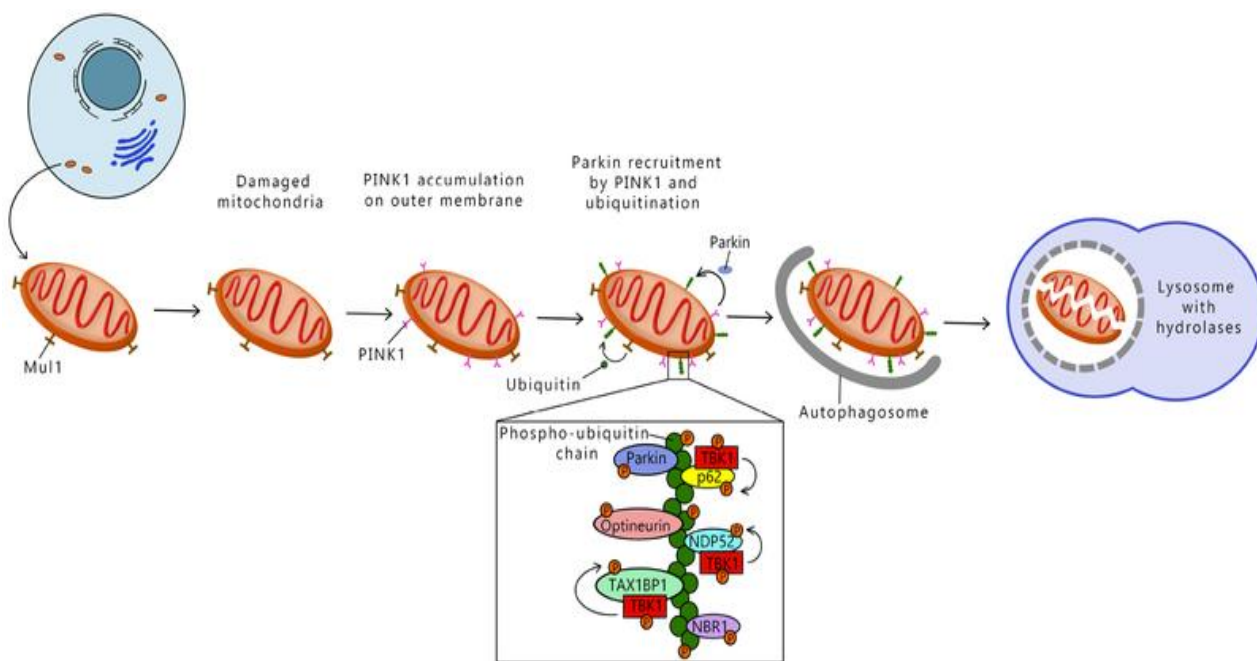
συζευγμένη με τις πρωτεΐνες της εξωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης (*Desai et al., 2018, Experimental Biology and Medicine, 243: 554-562*).

Στη συνέχεια, η πρόσδεση της φωσφορυλιωμένης ουβικουΐτινης (ή αλλιώς φωσφο-ουβικουΐτινης) σε συνδυασμό με τη φωσφορυλίωση μιας δομής που μοιάζει με ουβικουΐτινη (Ubl domain : ubiquitin- like domain) στη Ser65 της parkin, οδηγούν στην ενεργοποίηση της parkin. Η ενεργοποιημένη πλέον parkin, ξεκινά να προσθέτει ακόμα περισσότερα μόρια ουβικουΐτινης σε πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης του μιτοχονδρίου, μεταξύ των οποίων ξεχωρίζουν οι Mfn1/2, Miro1/2, VDAC, Fis1, TOM και εξοκινάση (*Desai et al., 2018, Experimental Biology and Medicine, 243: 554-562*).

Ακολούθως, αυτές οι πολυ-ουβικιτινιλιωμένες πρωτεΐνες επιστρατεύουν τους υποδοχείς αυτοφαγίας NDP52 και OPTN στην εξωτερική μεμβράνη του αποπολωμένου μιτοχονδρίου, οι οποίοι με τη σειρά τους ενεργοποιούν τους παράγοντες αυτοφαγίας Ulk1, Atg14, DFCP1, WIPI1 και Atg16L, οδηγώντας τα μιτοχόνδρια στη μιτοφαγία (*Desai et al., 2018, Experimental Biology and Medicine, 243: 554-562*).

Όλα τα παραπάνω, συνδυαστικά με τις παρατηρήσεις επιστημόνων, οδηγούν σε δυο βασικά συμπεράσματα. Πρώτον, η PINK1 και η parkin φαίνεται να χρησιμοποιούν τις αλυσίδες φωσφο-ουβικουΐτινης για να τροποποιούν τις πρωτεΐνες της εξωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης των αποπολωμένων μιτοχονδρίων (*Desai et al., 2018, Experimental Biology and Medicine, 243: 554-562*).

Δεύτερον, η προσθήκη αλυσίδων πολυουβικουΐτινης στις πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης αποτελεί προαπαιτούμενη συνθήκη για τη μιτοφαγία καθώς ,όπως έχει φανεί, η απο-ουβικουΐτίνωση των πρωτεϊνών αυτών από τα αντίστοιχα ένζυμα οδηγεί στην αναστολή της μιτοφαγίας μέσω της parkin. Με άλλα λόγια, η αποδόμηση των πρωτεϊνών της EMM στα αποπολωμένα μιτοχόνδρια είναι αναγκαία για την επίτευξη της μιτοφαγίας (*Desai et al., 2018, Experimental Biology and Medicine, 243: 554-562*).



Εικόνα 17. Η διαμεσολάβηση του μονοπατιού PINK1-parkin από την ουβικουΐνη. (Fritsch et al., 2020).

Κεφάλαιο 2. Η φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου

2.1. Το νευρικό σύστημα

Αποτελεί ένα από τα βασικότερα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού και χωρίζεται σε δύο κατηγορίες : το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ).

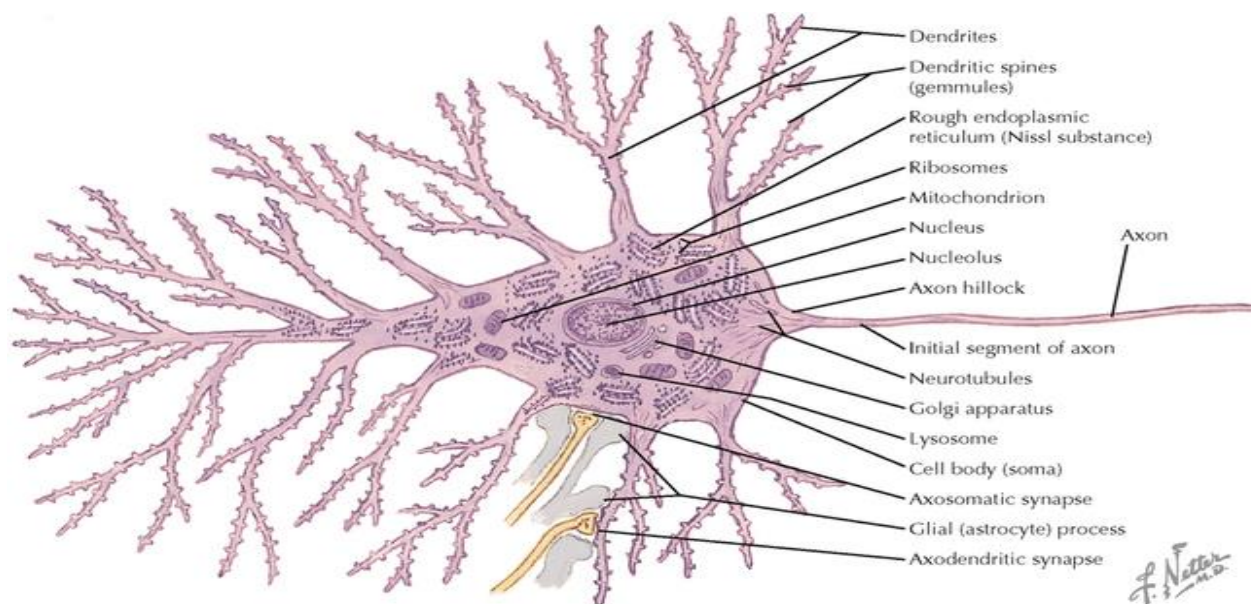
Το ΚΝΣ αποτελείται από τον εγκέφαλο, το εγκεφαλικό στέλεχος και το νωτιαίο μυελό, ενώ το ΠΝΣ από τις νευρικές ίνες και τις νευρικές απολήξεις. Τόσο το ΚΝΣ όσο και το ΠΝΣ περιέχουν νευρικό ιστό, έναν από τους τέσσερις μεγαλύτερους ιστούς του σώματος, ο οποίος εμφανίζει δυο κύριους κυτταρικούς τύπους, τους νευρώνες και τη νευρογλοία (Ovalle, W. K. and Nahirney, P. C., 2013, *Netter's Essential Histology* (2nd edition), Philadelphia: Elsevier Saunders).

Οι **νευρώνες** αποτελούν εξαιρετικά πολωμένα, υψηλής εξειδίκευσης, μετά-μιτωτικά και μη-πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα με διαφορετικά μορφολογικά χαρακτηριστικά ανάλογα της θέσης όπου βρίσκονται. Ο βασικός ρόλος των νευρώνων είναι η παραγωγή νευρικών σημάτων (νευρικές ώσεις) ως απάντηση σε ερεθίσματα και η μεταφορά αυτών κατά μήκος των αποφύσεων τους, με τελικό προορισμό παρακείμενους νευρώνες ή εκτελεστικά όργανα (Ovalle, W. K. and Nahirney, P. C., 2013, *Netter's Essential Histology* (2nd edition), Philadelphia: Elsevier Saunders).

Ως προς τη δομή τους, οι νευρώνες σχηματίζεται από το κυτταρικό σώμα, τους δενδρίτες και τους

νευράξονες. Το **κυτταρικό σώμα** αποτελείται από τον πυρήνα και το περικάρυο (το περιβάλλον κυτταρόπλασμα), το μέγεθος του ποικίλει από 5 έως 150 μm και από αυτό εκφύονται οι κυτταροπλασματικές αποφύσεις (*Ovalle, W. K. and Nahirney, P. C., 2013, Netter's Essential Histology (2nd edition), Philadelphia: Elsevier Saunders*). Οι **δενδρίτες** είναι οι αποφύσεις που μεταβιβάζουν τα σήματα προς το κυτταρικό σώμα, ενώ οι **νευράξονες** είναι οι αποφύσεις που μεταφέρουν τα ερεθίσματα μακριά από τα κυτταρικά σώματα. Κάθε νευρώνας αποτελείται από έναν μοναδικό νευράξονα αλλά μπορεί να φέρει πολλούς δενδρίτες (*Ovalle, W. K. and Nahirney, P. C., 2013, Netter's Essential Histology (2nd edition), Philadelphia: Elsevier Saunders*).

Βάσει του αριθμού των αποφύσεων τους, οι νευρώνες χωρίζονται στους **πολύπολους** (ένας νευράξονας και πολλοί δενδρίτες) που είναι και οι συχνότεροι, τους **δίπολους** (ένας νευράξονας και ένας δενδρίτης) και τους **ψευδομονόπολους** (μια απόφυση που διακλαδίζεται σε ένα νευράξονα και ένα δενδρίτη) (*Ovalle, W. K. and Nahirney, P. C., 2013, Netter's Essential Histology (2nd edition), Philadelphia: Elsevier Saunders*).



Εικόνα 18. Δομή του νευρώνα. (*Ovalle, W. K. and Nahirney, P. C., 2013, Netter's Essential Histology (2nd edition), Philadelphia: Elsevier Saunders*).

Τα **νευρογλοιακά κύτταρα** αποτελούν τα υποστηρικτικά κύτταρα των νευρώνων, έχουν αρκετά μικρότερο μέγεθος από αυτούς (3-10 μm) και έχουν δομικό, διατροφικό και προστατευτικό ρόλο καθώς συμβάλλουν στη διατήρηση του κατάλληλου περιβάλλοντος για την επιβίωση των νευρώνων και τη σωστή λειτουργία του εγκεφάλου. Αν και ο αριθμός τους ποικίλει μεταξύ των διαφόρων περιοχών του

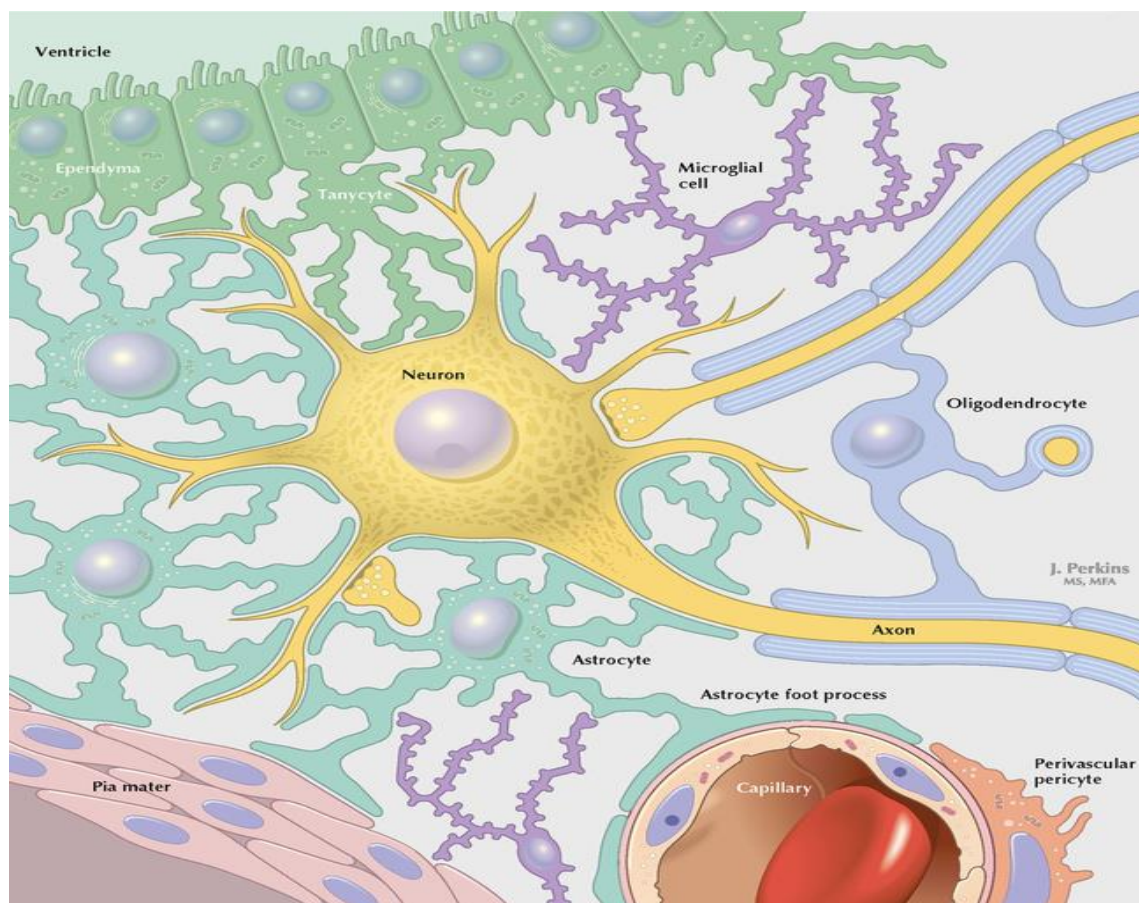
νευρικού συστήματος, φαίνεται πως ο λόγος γλοίας/ νευρώνων διατηρείται σχεδόν σταθερός στο 1:1 (τα προηγούμενα χρόνια υπολογιζόταν περίπου στο 10:1) (Rose et al., 2017, *Toxicology*, 391 : 109-115).

Η νευρογλοία χωρίζεται σε δύο κατηγορίες, τη μακρογλοία η οποία περιλαμβάνει τα αστροκύτταρα και τα ολιγοδενδροκύτταρα και τη μικρογλοία.

Πιο συγκεκριμένα, τα **ολιγοδενδροκύτταρα** που είναι και ο μεγαλύτερος υποπληθυσμός των νευρογλοιακών κυττάρων (45-75%), συμβάλλουν στην παραγωγή και διατήρηση της μυελίνης γύρω από τους νευράξονες, διευκολύνοντας έτσι τη μεταβίβαση της νευρικής ώσης. Χαρακτηρίζονται από πολλές κυτταροπλασματικές αποφύσεις, γεγονός που τα κάνει να θυμίζουν μορφολογικά δένδρο. Εντοπίζονται στη φαιά και στη λευκή ουσία, με αρκετά μεγαλύτερη επικράτηση στη δεύτερη. (Rose et al., 2017, *Toxicology*, 391 : 109-115).

Τα **αστροκύτταρα**, αν και αρκετά μικρότερα και λιγότερα (20-40%) σε σχέση με τα ολιγοδενδροκύτταρα, φαίνεται να διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην ομοιοστάση του νευρικού ιστού. Αρχικά, λειτουργούν ως "καλύπτρα" στην εξωτερική επιφάνεια των τριχοειδών του εγκεφάλου, στις συναπτικές σχισμές μεταξύ προ- συναπτικών απολήξεων και μετασυναπτικών μεμβρανών, καθώς και στα ακάλυπτα τμήματα των νευραξόνων στους κόμβους του Ranvier. Εκτός αυτού, σχηματίζουν τμήματα επικοινωνίας μεταξύ των αστροκυττάρων ή μεταξύ αστροκυττάρων- ολιγοδενδροκυττάρων, ελέγχουν την ιοντική ισορροπία και τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών στις συναπτικές σχισμές και προσφέρουν αντιοξειδωτική προστασία στους νευρώνες. Τέλος, συμμετέχουν στην ανάπτυξη των συνάψεων και στην επιδιόρθωση του νευρικού ιστού μετά από βλάβη και ρυθμίζουν την αιματική ροή και τις φλεγμονώδεις διεργασίες (Rose et al., 2017, *Toxicology*, 391 : 109-115).

Αναφορικά με τα κύτταρα της **μικρογλοίας**, αυτά αποτελούν τον μικρότερο υποπληθυσμό των νευρογλοιακών κυττάρων (5-10%) και στην πραγματικότητα ανήκουν στην κατηγορία των μακροφάγων και συμμετέχουν στον ανοσολογικό έλεγχο. Αφού ενεργοποιηθούν από κάποια λοίμωξη ή τραυματισμό του ΚΝΣ, μεταναστεύουν στο σημείο της βλάβης όπου διαφοροποιούνται σε φαγοκύτταρα με αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα. (Rose et al., 2017, *Toxicology*, 391 : 109-115). Εκτός όμως από τη δράση τους ως ανοσοκύτταρα, τα κύτταρα της μικρογλοίας συμμετέχουν και σε άλλες διεργασίες. Αλληλεπιδρούν με τις συνάψεις και ρυθμίζουν τη συναπτική δραστηριότητα, παρέχουν θρεπτικά συστατικά στους νευρώνες και ελέγχουν τη δραστηριότητά τους, εξασφαλίζουν την επιβίωση των νευραξόνων και τέλος, συμμετέχουν στη διατήρηση της μυελίνης στα ολιγοδενδροκύτταρα (Gaudet and Fonken, 2018, *Neurotherapeutics*, 15: 554-577).



Εικόνα 19. Οι τέσσερις τύποι νευρογλοιακών κυττάρων (νευρώνας, αστροκύτταρο, ολιγοδενδροκύτταρο, μικρογλοία) και η τοπογραφική τους σχέση. (Ovalle, W. K. and Nahirney, P. C., 2013, *Netter's Essential Histology* (2nd edition), Philadelphia: Elsevier Saunders).

2.2. Ο μεταβολισμός του εγκεφάλου

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος, αν και αποτελεί μόνο το 2% του συνολικού σωματικού βάρους (1400 g), καταναλώνει περίπου το 1/4 του ολικού οξυγόνου και το 20% της παραγόμενης από τον οργανισμό ενέργειας για τη διατήρηση, την ανάπτυξη, την αναπαραγωγή των κυττάρων και τελικά για την επίτευξη των ανώτερων εγκεφαλικών λειτουργιών. (Jha and Morrison, 2018, *Experimental Neurology*, 309: 23-31). Το 70-80% της ενέργειας αυτής καταναλώνεται από τους νευρώνες και το υπόλοιπο 20-30% από τα νευρογλοιακά κύτταρα. (Jha and Morrison, 2018, *Experimental Neurology*, 309: 23-31).

Η **οξείδωση της γλυκόζης** αποτελεί τη μεγαλύτερη πηγή ενέργειας για τον εγκέφαλο, αφενός γιατί εμφανίζει υψηλότερο ρυθμό παραγωγής ATP (30-36 μόρια ανά μόριο γλυκόζης που οξειδώνεται), αφετέρου γιατί παράγονται λιγότερες ROS σε σχέση με άλλες διεργασίες (π.χ. οξείδωση λιπαρών οξέων) (Ovalle, W. K. and Nahirney, P. C., 2013, *Netter's Essential Histology* (2nd edition), Philadelphia: Elsevier

Saunders).

Εκτός όμως από την αυξημένη παραγωγή ATP, η οξειδωση της γλυκόζης έχει και άλλα πλεονεκτήματα. Μέσω αυτής, και κυρίως της γλυκόλυσης, σχηματίζονται μεταβολίτες για τη σύνθεση λιπαρών οξέων, νουκλεοτιδίων και λιπιδίων που συμμετέχουν στη μυελίνωση των νευρώνων, ενώ ταυτόχρονα συμμετέχει στην παραγωγή νευροδιαβιβαστών καθώς και γλυκογόνου στα αστροκύτταρα (*Camandola and Mattson, 2017, The EMBO Journal, 36(11): 1474-1492*).

Παρόλα αυτά, η γλυκόζη δεν αποτελεί τη μοναδική πηγή ενέργειας για τον εγκέφαλο και παρατηρούνται διαφορές στον μεταβολισμό μεταξύ των νευρικών κυττάρων. Οι νευρώνες, αν και φαίνεται να προτιμούν τη γλυκόζη, αρκετά συχνά χρησιμοποιούν εναλλακτικές πηγές ενέργειας όπως είναι τα **κετονοσώματα**, κυρίως κατά την περίοδο της ανάπτυξης του εγκεφάλου και τη νηστεία, αλλά και το **γαλακτικό οξύ**, συνήθως υπό συνθήκες έντονης σωματικής άσκησης (*Rose et al., 2017, Toxicology, 391 : 109-115*).

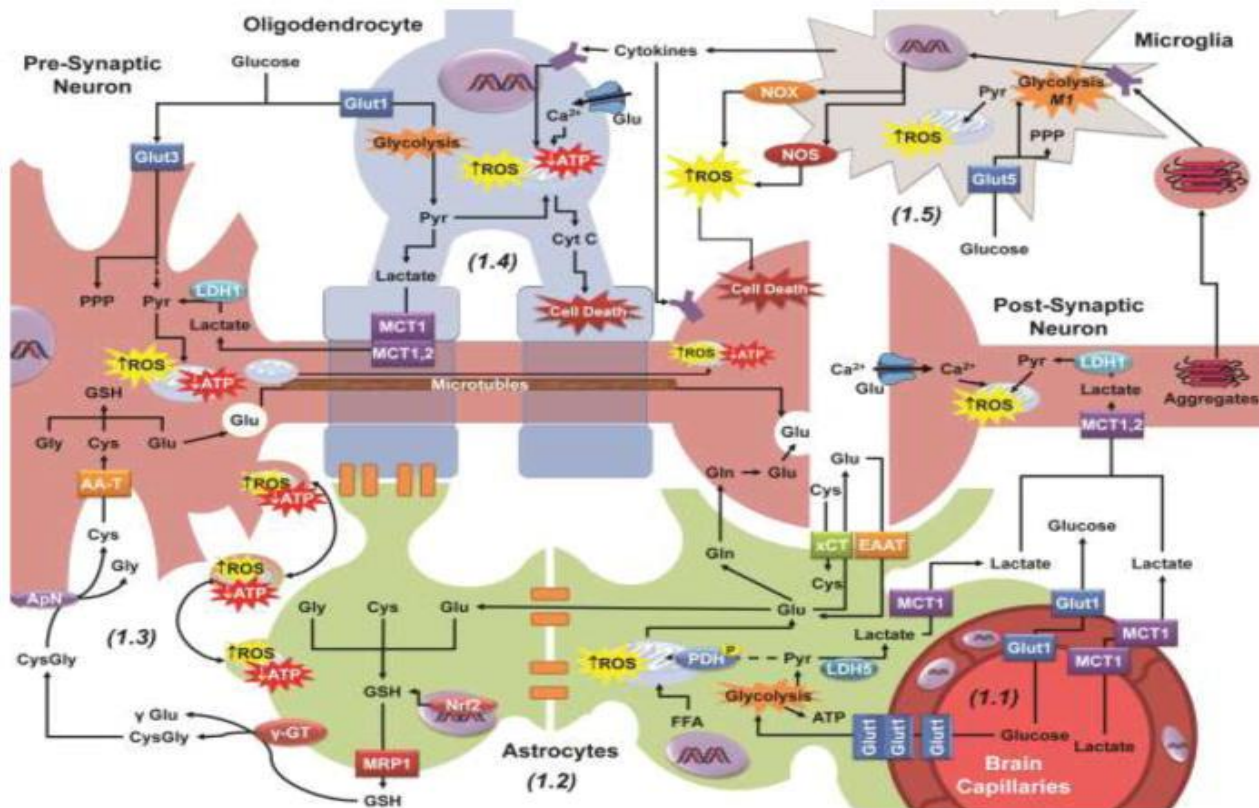
Τα αστροκύτταρα από την άλλη, εκτός από τη γλυκόζη στηρίζονται ενεργειακά και στο μεταβολισμό του **γλουταμινικού** σε γλουταμίνη, του **πυροσταφυλικού**, των **κετονοσωμάτων**, του **οξικού οξέος** και των **λιπαρών οξέων**. Μάλιστα, από την οξειδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων προκύπτει το 20% της συνολικής ενέργειας του εγκεφάλου (*Rose et al., 2017, Toxicology, 391 : 109-115*).

Τέλος, στα ολιγοδενδροκύτταρα παρατηρείται μειωμένη απελευθέρωση **γαλακτικού οξέος** κατά το μεταβολισμό της γλυκόζης σε σχέση με τα αστροκύτταρα και το γαλακτικό αποτελεί τη βασική πηγή ενέργειας κατά τη διαφοροποίηση των ολιγοδενδροκυττάρων και τη μυελίνωση των αξόνων (*Rose et al., 2017, Toxicology, 391 : 109-115*).

Κλείνοντας, αξίζει να σημειωθεί πως τα νευρογλοιακά κύτταρα είναι κυρίως γλυκολυτικά, δηλαδή εξασφαλίζουν την ενέργειά τους κυρίως από τη γλυκόλυση, αντίθετα με τους νευρώνες που αποτελούν κύτταρα οξειδωτικά και στηρίζονται στο μεγαλύτερο ποσοστό στην οξειδωτική φωσφορυλίωση. (*Rose et al., 2017, Toxicology, 391 : 109-115*).

Ωστόσο, έχει αποδειχθεί πως οι δύο αυτές κατηγορίες των νευρικών κυττάρων αλληλεπιδρούν μεταξύ τους κατά την παραγωγή ενέργειας (*Vergara et al., 2019, Front. Comput. Neurosci., 13(49)*). Πιο συγκεκριμένα, τα κύτταρα της νευρογλοίας είναι εκείνα που καταναλώνουν τη μεγαλύτερη ποσότητα γλυκόζης. Επειδή όμως η κατανάλωση αυτή υπερβαίνει κατά πολύ τις ενεργειακές τους ανάγκες, τα αστροκύτταρα μετατρέπουν ένα αρκετά μεγάλο μέρος της γλυκόζης (αυτό που περισσεύει από τη γλυκόλυση) σε γαλακτικό οξύ και άλλα παραπροϊόντα, τα οποία μεταφέρονται στους νευρώνες και χρησιμοποιούνται ως καύσιμο για την OXPHOS (*Vergara et al., 2019, Front. Comput. Neurosci., 13(49)*). Αυτό, βέβαια, δεν αποτελεί τη μοναδική πηγή γλυκόζης για τους νευρώνες, καθώς οι ίδιοι εκφράζουν τους GLUT3 μεταφορείς της γλυκόζης στην επιφάνειά τους που επιτρέπει την άμεση είσοδο του

καυσίμου σε αυτούς (Jha and Morrison, 2018, *Experimental Neurology*, 309: 23-31).



Εικόνα 20. Ο νευρωνικός μεταβολισμός, η ομοιόσταση και η σηματοδότηση υποστηρίζονται από τα γειτονικά νευρογλοιακά κύτταρα. (Rose et al., 2017)

2.3. Ο ρόλος των μιτοχονδρίων στο ΚΝΣ

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, οι νευρώνες αποτελούν τα κύτταρα του ΚΝΣ με τις μεγαλύτερες ενεργειακές ανάγκες και η αιτία είναι όλα τα παρακάτω. Αρχικά, οι νευρώνες πρέπει να διατηρούν το δυναμικό της μεμβράνης τους προκειμένου να μεταφέρονται αναλλοίωτες οι νευρικές ώσεις (Grimm and Eckert, 2017, *Journal of Neurochemistry*, 143: 418-431). Επίσης, ζωτικής σημασίας είναι και η διατήρηση της ιοντικής ισορροπίας κατά την εκπόλωση τους ενώ, τέλος, είναι υπεύθυνοι για την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών στις συναπτικές σχισμές αλλά και για την πρόσληψη του ερεθίσματος από αυτές (Grimm and Eckert, 2017, *Journal of Neurochemistry*, 143: 418-431).

Προκειμένου λοιπόν να εξασφαλίσουν μια σταθερή πηγή υψηλής ενέργειας, οι νευρώνες στηρίζονται σχεδόν αποκλειστικά στην οξειδωτική φωσφορυλίωση, η οποία αποδίδει το μεγαλύτερο αριθμό μορίων ATP κατά την οξείδωση της γλυκόζης (Grimm and Eckert, 2017, *Journal of Neurochemistry*, 143: 418-431).

Όπως ήδη γνωρίζουμε, ο αριθμός των μιτοχονδρίων είναι ανάλογος των ενεργειακών αναγκών. Πράγματι, οι νευρώνες χαρακτηρίζονται από αφθονία μιτοχονδρίων, αντίθετα από τα νευρογλοιακά κύτταρα που δεν εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από αυτά (*Grimm and Eckert, 2017, Journal of Neurochemistry, 143: 418-431*). Ακόμα όμως και στο ίδιο κύτταρο οι ενεργειακές ανάγκες δεν είναι οι ίδιες σε όλα τα σημεία. Έτσι, αφού ο νευράξονας και η συναπτική σχισμή απαιτούν περισσότερη ενέργεια από τους δένδριτες και το κυτταρικό σώμα, λόγω της συμμετοχής τους στη μετάδοση της νευρικής ώσης, αποτελούν τα σημεία του νευρώνα με τα περισσότερα και πιο δραστήρια μιτοχόνδρια. Για αυτό το λόγο, τα μιτοχόνδρια των συνάψεων είναι πιο επιρρεπή στη συσσώρευση βλαβών και στο οξειδωτικό στρες σε σχέση με τα πιο απομακρυσμένα (*Grimm and Eckert, 2017, Journal of Neurochemistry, 143: 418-431*).

Εκτός όμως από την παραγωγή ενέργειας, τα μιτοχόνδρια του εγκεφάλου σχετίζονται και με ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης και της φλεγμονής, τον έλεγχο της ομοιόστασης των ιόντων και ειδικά του Ca^{2+} , τη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών και την πλαστικότητα των νευρώνων (*Grimm and Eckert, 2017, Journal of Neurochemistry, 143: 418-431*).

2.4. Η μιτοφαγία στον εγκέφαλο

Ο μη πολλαπλασιασμός των νευρώνων σε συνδυασμό με τις αυξημένες ενεργειακές τους ανάγκες, οδηγούν τα μιτοχόνδρια τους σε υψηλή συσσώρευση οξειδωτικής βλάβης και κατ' επέκταση στη μιτοφαγία.

Αν και τα μονοπάτια της μιτοφαγίας έχουν μελετηθεί εκτενώς στα υπόλοιπα κύτταρα του σώματος, παραμένει άγνωστη η ακριβής διαδικασία στους νευρώνες. Για παράδειγμα, δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη η συμμετοχή ή όχι του μονοπατιού της PINK1/parkin, καθώς κάποιες μελέτες υποδεικνύουν πως η αποπόλωση των νευρώνων δεν οδηγεί σε ενεργοποίηση της parkin, ενώ σε άλλες έχει παρατηρηθεί η ενεργοποίηση του μονοπατιού (*Ashrafi and Schwarz, 2013, Cell Death and Differentiation, 20: 31-42*).

Ένα ακόμα αμφιλεγόμενο θέμα είναι η ακριβής θέση που συμβαίνει η μιτοφαγία. Έχοντας παρατηρήσει την απουσία λυσοσωμάτων στους άξονες, οι επιστήμονες υποστήριζαν για χρόνια πως τα μιτοχόνδρια, πιθανότατα μετά το σχηματισμό του αυτοφαγοσώματος, παλινδρομούν προς το κυτταρικό σώμα, όπου πραγματοποιείται η σύντηξη με τα λυσοσώματα και ολοκληρώνεται η μιτοφαγία (*Ashrafi and Schwarz, 2013, Cell Death and Differentiation, 20: 31-42*).

Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, οι επιστήμονες έχουν παρατηρήσει την συνύπαρξη λυσοσωμάτων - αυτοφαγοσωμάτων και στους απομακρυσμένους άξονες, γεγονός που, ίσως, να σημαίνει ότι η

λυσσοσωμική διάσπαση συμβαίνει και εκτός σώματος (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42).

Ένα ακόμα παράδοξο γεγονός αφορά την πρωτεΐνη Miro, που συμμετέχει στην παλίνδρομη μεταφορά των μιτοχονδρίων στο σώμα. Από όσα γνωρίζουμε μέχρι τώρα, στα μιτοχόνδρια που έχουν υποστεί βλάβη παρατηρείται διάσπαση της πρωτεΐνης αυτής οδηγώντας σε μειωμένη κινητικότητα (Ashrafi and Schwarz, 2013, *Cell Death and Differentiation*, 20: 31-42). Πως λοιπόν, καταφέρνει το μιτοχόνδριο να φτάσει στο κυτταρικό σώμα του νευρώνα και να αποδομηθεί; Αυτά και πολλά ακόμα ερωτήματα πρέπει να απαντηθούν προκειμένου να αποκτήσουμε μια σαφή εικόνα για τη μιτοφαγία στους νευρώνες.

Κεφάλαιο 3. Μιτοχονδριακές διαταραχές και νευροεκφυλιστικές παθήσεις

3.1. Οι διαταραχές των μιτοχονδρίων

Ο όρος *μιτοχονδριακή διαταραχή* χρησιμοποιείται για να περιγράψει οποιαδήποτε διαταραχή των μιτοχονδρίων που μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολές της ομοιόστασης και της λειτουργίας τους (Rose et al., 2017, *Toxicology*, 391 : 109-115). Οι μιτοχονδριακές βλάβες μπορεί να οφείλονται σε διαταραχές της δυναμικής του οργανιδίου (διαχωρισμός, σύντηξη, κινητικότητα), της μιτοφαγίας, της OXPHOS, της ιοντικής ισορροπίας, της σηματοδότησης κ.α. (Rose et al., 2017, *Toxicology*, 391 : 109-115).

Οι διαταραχές των μιτοχονδρίων μπορούν να επηρεάσουν τη φυσιολογική λειτουργία όλου του οργανισμού και να οδηγήσουν σε πληθώρα παθολογικών καταστάσεων όπως η πρόωρη γήρανση, ο διαβήτης, ο καρκίνος και οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις (Annesley and Fisher, 2019, *Cells*, 8(7): 680).

3.2. Νευροεκφυλιστικές παθήσεις

Οι *νευροεκφυλιστικές παθήσεις* χαρακτηρίζονται από την προοδευτική απώλεια ευπαθών πληθυσμών νευρώνων (Dugger and Dickson, 2017, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 9(7)). Στην πλειοψηφία τους οι νευροεκφυλιστικές νόσοι εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά, όπως είναι η συσσώρευση παθολογικών πρωτεϊνών σε μορφή εγκλείστων, οι διαταραχές του οξειδωτικού στρες και η επακόλουθη βλάβη των μιτοχονδρίων (Angelova and Abramov, 2018, *FEBS Letters*, 592(5): 692-702).

Οι κύριες κατηγορίες νευροεκφυλιστικών παθήσεων περιλαμβάνουν τις **αμυλοειδώσεις**, τις **παθήσεις από έγκλειστα tau**, τις **α- συνουκλεοπάθειες** και τις **πρωτεϊνοπάθειες TDP-43** (Dugger and Dickson, 2017, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 9(7)).

Τα κύρια συμπτώματα περιλαμβάνουν πυραμιδικές και εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις καθώς και γνωσιακή έκπτωση και διαταραχές της συμπεριφοράς. Η κλινική εικόνα μεταξύ των ασθενών συχνά διαφέρει και η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση είναι η βιοψία εγκεφάλου (Dugger and Dickson, 2017,

Cold Spring Harb. Perspect. Biol., 9(7)).

Οι νευροεκφυλιστικές νόσοι εμφανίζονται συνήθως στους ηλικιωμένους, αν και τα τελευταία χρόνια παρατηρούνται όλο και περισσότερα περιστατικά πρώιμης έναρξης αυξάνοντας έτσι δραματικά τα ποσοστά θνησιμότητας και αναπηρίας.

Δυστυχώς, ακόμα και σήμερα οι παθήσεις αυτές θεωρούνται μη ιάσιμες και οι μόνες θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν αφορούν την καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Χαρακτηριστικά παραδείγματα νευροεκφυλιστικών παθήσεων αποτελούν **η νόσος Alzheimer's** , **η νόσος Parkinson's**, **η χορεία Huntington's**, **η αταξία του Friedreich**, **η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (ALS)**, **η αταξία- τηλεαγγειεκτασία**, **η νόσος Creutzfeldt- Jacob**, **η Charcot- Marie- Tooth** τύπου 2, **η Machado- Joseph** και πολλές άλλες (*Desai et al., 2018, Experimental Biology and Medicine*, 243: 554-562).

Στη συνέχεια, θα περιγραφούν ενδεικτικά οι πέντε πρώτες παθήσεις που μόλις αναφέρθηκαν και θα αναλυθεί η αιτιολογική τους σχέση με τις διαταραχές των μιτοχονδρίων.

Πίνακας 1. Παραδείγματα νευροεκφυλιστικών παθήσεων (*Dugger and Dickson, 2017*)

Amyloidoses Creutzfeldt-Jakob disease (genetic, sporadic, iatrogenic)	Spongiform changes Prion protein (PrP) PrP accumulation		Cerebral cortex Neostriatum Thalamus Cerebellum
Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease Familial British dementia	Spongiform change Multicentric PrP plaques Amyloid angiopathy Parenchymal amyloid plaques	PrP ABRI	Cerebral cortex Cerebellum Cerebral cortex Cerebellum
Alzheimer's disease	Neurofibrillary tangles (NFTs) Neuropil threads Neuritic and amyloid plaques Amyloid angiopathy	Ab 3R p 4R tau	Basal forebrain Frontal and temporal lobes Limbic structures Locus coeruleus Olfactory bulb
Tauopathies Chronic traumatic encephalopathy	Astrocytic tau tangles Neuropil threads NFTs	3R p 4R tau	Frontal, temporal, and parietal lobes Depth of sulci and surrounding vasculature
Primary age-related tauopathy	NFTs	3R p 4R tau	Basal forebrain Brainstem Medial temporal lobe Olfactory bulb
Pick's disease	Pick bodies Pick cells/ballooned neurons	3R tau	Basal forebrain Frontal and temporal lobes Limbic structures Striatum
Progressive supranuclear palsy	Globose NFTs Tufted astrocytes Oligodendroglial coiled bodies Neuropil threads	4R tau	Subthalamic nucleus Substantia nigra Superior colliculus Cerebellar dentate
Corticobasal degeneration	Pretangles Astrocytic plaques Neuropil threads Ballooned neurons	4R tau	Frontoparietal association cortices Neostriatum Substantia nigra
Argyrophilic grain disease	Argyrophilic grains Ballooned neurons Coiled bodies Ramified astrocytes	4R tau	Limbic structures
Aging-related tau astrogliaopathy	Thorn-shaped astrocytes Granular astrocytes	4R tau	Subpial and perivascular spaces Mediobasal forebrain Amygdala

				Protein aggregate(s)	
Disease	Main neuropathology				Main anatomic vulnerability
Synucleinopathies Lewy body disorders	Lewy bodies Lewy neurites			α -Synuclein	Amygdala Cerebral cortex Dorsal motor nucleus Hippocampus (CA2) Locus coeruleus Olfactory bulb Substantia nigra
Multiple system atrophy	Glial cytoplasmic inclusions			α -Synuclein	Putamen Substantia nigra Pontine nuclei Medulla (inferior olivary nucleus) Cerebellum
TDP-43 Proteinopathies degeneration	Frontotemporal lobar			TDP-43	Frontal and temporal cortices Basal ganglia Substantia nigra
Amyotrophic lateral sclerosis	Neuronal cytoplasmic inclusions Neuronal nuclear inclusions Dystrophic neurites Upper and lower motor neuron loss Bunina bodies Neuronal inclusions Astrocytic hyaline inclusions			TDP-43	Motor cortex Brainstem motor neurons Spinal cord motor neurons
Primary lateral sclerosis	Upper motor neuron loss Corticospinal tract degeneration			TDP-43	Motor cortex Corticospinal tracts
Progressive muscular atrophy	Lower motor neuron loss Swollen motor neurons			TDP-43	Brainstem motor neurons Spinal cord motor neurons

3.3. Μιτοχόνδρια και νευροεκφύλιση

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, οι μιτοχονδριακές διαταραχές σχετίζονται άμεσα με τις εκφυλιστικές παθήσεις του νευρικού συστήματος, αν και ακόμα υπάρχουν προβληματισμοί αναφορικά με το αν οι βλάβες στα μιτοχόνδρια αποτελούν την αιτία ή τη συνέπεια των νευροεκφυλιστικών νόσων.

Από τη μια, η λειτουργία των μιτοχονδρίων επηρεάζεται από την τοξική δράση των παθολογικών πρωτεϊνών και από την άλλη, η φυσιολογική λειτουργία των μιτοχονδρίων είναι απαραίτητη για την ορθή αναδίπλωση των πρωτεϊνών (*Briston and Hicks, 2018, Biochemical Society Transactions, 46; 829-842*).

3.3.1. Η νόσος Alzheimer's (AD)

3.3.1.1. Γενικά στοιχεία περί AD

Η νόσος Alzheimer's είναι η πιο κοινή μορφή άνοιας στον κόσμο και χαρακτηρίζεται από προοδευτικά επιδεινούμενη έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, ξεκινώντας συνήθως από μια ήπια διαταραχή της μνήμης η οποία μπορεί να καταλήξει σε πλήρη νοητική έκπτωση και αδυναμία εκπλήρωσης των καθημερινών αναγκών του ασθενούς (*Kerr et al., 2017, Trends of Neurosciences, 40(3): 151-166*).

Σύμφωνα με πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα, τη δεδομένη χρονική στιγμή υπάρχουν περίπου 50 εκατομμύρια ασθενείς με AD στον κόσμο και κάθε χρόνο καταγράφονται 5-7 εκατομμύρια νέα περιστατικά. Τα νούμερα αυτά οδηγούν τους επιστήμονες στο συμπέρασμα πως μέχρι το 2050 ο συνολικός αριθμός των ασθενών θα ξεπερνά τα 152 εκατομμύρια (*Breijyeh and Karaman, 2020, Molecules, 25(24)*). Το 2013, οι επίσημοι θάνατοι από AD ήταν 84.767, ορίζοντας την νόσο ως την 6η συχνότερη αιτία θανάτου στις Η.Π.Α (*Robinson et al., 2017, Journal of Alzheimer's Disease, 57(2): 317-330*).

Οι κύριες μορφές της νόσου είναι η σποραδική, όπου ανήκει η πλειονότητα των ασθενών και η οικογενής, που αποτελεί το 2-3% όλων των περιπτώσεων AD (*Kerr et al., 2017, Trends of Neurosciences, 40(3): 151-166*).

Τα κύρια γονίδια που εμπλέκονται στην εμφάνιση του οικογενούς AD είναι με σειρά συχνότητας τα **PSEN2**, **APP** και **PSEN1**. Τα PSEN1 και PSEN2 κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες πρεσελίνη 1 και 2, αντίστοιχα, οι οποίες σχηματίζουν την καταλυτική περιοχή της γ-σεκρετάσης (*Lanoiselée et al., 2017, PLoS Med., 14(3): e1002270*). Η PSEN1 συμμετέχει στη λυσοσωμική πρωτεόλυση κατά την αυτοφαγία

και μεταλλάξεις στο γονίδιο της οδηγούν σε μειωμένη ενεργοποίηση των πρωτεασών και συσσώρευση αμυλοειδούς, ο ρόλος του οποίου θα αναλυθεί στη συνέχεια Α (Robinson et al., 2017, *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(2): 317-330). Το APP κωδικοποιεί την πρωτεΐνη ΑβPP, προκάτοχο του β- αμυλοειδούς (Αβ), και μεταλλάξεις στην κωδική περιοχή του APP κοντά στην BACE1 περιοχή που σχετίζεται με τη διάσπαση του Αβ, οδηγούν σε συσσώρευση β- αμυλοειδούς (Robinson et al., 2017, *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(2): 317-330). Μεταλλάξεις στα γονίδια που μόλις αναφέρθηκαν οδηγούν σε κληρονομούμενο AD, σύμφωνα με τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας, με εμφάνιση συμπτωμάτων σε ηλικία μικρότερη των 65 ετών. De novo μεταλλάξεις σε κάποιο από τα παραπάνω γονίδια μπορούν να προκαλέσουν σποραδικό AD πρώιμης έναρξης (Lanoiselée et al., 2017, *PLoS Med.*, 14(3): e1002270).

3.3.1.2. Οι πρωτεΐνες της AD

Η νόσος Alzheimer's χαρακτηρίζεται από τον εξωκυττάριο σχηματισμό πλακών β-αμυλοειδούς (Αβ) και τη συσσώρευση υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης **Tau** στους νευρώνες, με αποτέλεσμα καταστροφή νευρώνων και διαταραχή της συναπτικής λειτουργίας του εγκεφάλου (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

Η ΑβPP είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, πρόδρομος του Αβ, η οποία διασπάται από τις σεκρετάσες α, β και γ. Η δράση της β- και κυρίως της γ- σεκρετάσης οδηγεί στην απελευθέρωση Αβ στον εξωκυττάριο αλλά και στον ενδοκυττάριο χώρο των νευρώνων, όπου επηρεάζει τη συναπτική λειτουργία οδηγώντας σε διαταραχές μνήμης (Tönnies and Trushina, 2017, *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4): 1105-1121).

Η Tau είναι μια πρωτεΐνη που, υπό φυσιολογικές συνθήκες, προσδένεται στους μικροσωληνίσκους του κυτταροσκελετού και τους σταθεροποιεί ώστε να μπορούν να μεταφέρονται τα μιτοχόνδρια, τα λυσοσώματα και άλλα οργάνδια. Όταν όμως η Tau υπερφωσφορυλιωθεί (pTau) αποσυνδέεται από τους μικροσωληνίσκους με αποτέλεσμα εκείνοι να αποσταθεροποιούνται (Tönnies and Trushina, 2017, *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4): 1105-1121).

Σύμφωνα με την υπόθεση του αμυλοειδούς, η παραγωγή Αβ είναι απαραίτητη στην παθογένεια του AD. Ωστόσο, η παρουσία Αβ στον εγκέφαλο δεν οδηγεί στην εμφάνιση της νόσου χωρίς τη συσσώρευση pTau στις προσβεβλημένες περιοχές (Tönnies and Trushina, 2017, *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4): 1105-1121).

Ποιος είναι όμως ο υποκείμενος μηχανισμός που οδηγεί στην παραγωγή Αβ και pTau; Μετά την υπόθεση του αμυλοειδούς για την επεξήγηση του μηχανισμού πρόκλησης AD, οι επιστήμονες

διατύπωσαν και την υπόθεση του καταρράκτη των μιτοχονδρίων, η οποία συνδέει τη διαταραχή των μιτοχονδρίων με την εμφάνιση της νόσου (Tönnies and Trushina, 2017, *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4): 1105-1121). Σύμφωνα με αυτή, η απώλεια της λειτουργικότητας των μιτοχονδρίων που εμφανίζεται με το πέρας της ηλικίας και η επακόλουθη αύξηση των ROS, επηρεάζουν την έκφραση και την επεξεργασία του Αβ οδηγώντας στη συσσώρευσή του (Tönnies and Trushina, 2017, *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4): 1105-1121). Συγκεκριμένα, παρατηρείται υπερέκφραση της γ-σεκρετάσης εξαιτίας του οξειδωτικού στρες που καταλήγει σε αυξημένα επίπεδα παραγωγής Αβ στους νευρώνες.

3.3.1.3. Μιτοχόνδρια και AD

Έχει βρεθεί πως η βλάβη των μιτοχονδρίων σχετίζεται και με την υπερφωσφορυλίωση της Tau. Εκτός από την άμεση επίδραση των ROS που διεγείρει την παραγωγή και συσσώρευση pTau, φαίνεται πως η διαταραχή στα μιτοχόνδρια οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα Ca^{2+} τα οποία οδηγούν στην αύξηση της pTau, στην αποπόλωση των μικροσωληνίσκων και στη νευροϊνωση, καταλήγοντας στην εμφάνιση AD (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

Επίσης, η εξάλειψη της πρωτεάσης AFG3L2, η οποία επεξεργάζεται τις ανώμαλες πρωτεΐνες στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, προκαλεί κατακερματισμό του μιτοχονδριακού δικτύου και τελικά, παραγωγή pTau στους νευρώνες (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

Επιπλέον, η χρήση ροτενόνης, ενός αναστολέα του συμπλέγματος I της αναπνευστικής αλυσίδας, σε τρωκτικά προκάλεσε σε παραγωγή pTau στα κύτταρα του νευρικού συστήματος. Τέλος, η ανεπάρκεια του αντιοξειδωτικού ενζύμου SOD2 στα μιτοχόνδρια αποτελεί μια ακόμα αιτία υπέρμετρης φωσφορυλίωσης της Tau (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

Βάσει όλων των παραπάνω, συμπεραίνουμε πως τα μιτοχόνδρια είναι σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνα για την παραγωγή Αβ και pTau στην παθογένεση του AD (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

3.3.1.3.1. Οξειδωτικό στρες

Σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν έως τώρα, έγινε αντιληπτό πως η διαταραχή των μιτοχονδρίων μέσω του αυξημένου οξειδωτικού στρες και της υπερπαραγωγής ROS οδηγεί στο AD. Ποιοι είναι όμως οι παράγοντες που οδηγούν στην αύξηση του οξειδωτικού στρες;

Μια από τις κύριες αιτίες είναι η ανεπάρκεια των οξειδωτικών ενζύμων (SOD, GPX, Nrf2 κ.α.) που παρατηρείται στην περίπτωση AD, η οποία οδηγεί σε διατάραξη της ισορροπίας ανάμεσα στην παραγωγή ROS και στον περιορισμό τους, οδηγώντας σε συσσώρευση οξειδωτικής βλάβης και

μειωμένη μιτοχονδριακή βιογένεση (Tönnies and Trushina, 2017, *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4): 1105-1121).

Συγχρόνως με την παραγωγή ελευθέρων ριζών από τα μιτοχόνδρια, η διαταραχή της ομοιόστασης των βιοενεργών μετάλλων μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του οξειδωτικού στρες. Πράγματι, σε απεικονιστικούς ελέγχους σε ασθενείς με AD έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα σιδήρου, χαλκού και ψευδαργύρου στις περιοχές όπου εντοπίζονται οι πλάκες αμυλοειδούς. Αναφορικά με τη δράση τους, είναι γνωστό πως ο ψευδάργυρος αυξάνει την παραγωγή Αβ ενώ ο σίδηρος και ο χαλκός διευκολύνουν τη συσσώρευση του (Tönnies and Trushina, 2017, *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4): 1105-1121).

Είναι γνωστό πως τα μιτοχόνδρια που εντοπίζονται στις συνάψεις του εγκεφάλου είναι αρκετά ευαίσθητα στο οξειδωτικό στρες λόγω της συνεχούς παραγωγής ενέργειας που απαιτείται για τη συναπτική δραστηριότητα. Έτσι, η έκθεση των νευρώνων στη συσσώρευση Αβ μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή των μιτοχονδρίων, μείωση της παραγόμενης ATP, μειωμένη δραστηριότητα των μιτοχονδριακών ενζύμων και αύξηση στην παραγωγή ROS (Tönnies and Trushina, 2017, *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4): 1105-1121).

Ταυτόχρονα, η παρουσία pTau και η αποσταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία μετακίνησης των υγιών μιτοχονδρίων στους δενδρίτες και στον νευράξονα καθώς και την απομάκρυνση των δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων μέσω της μιτοφαγίας, αυξάνοντας ακόμα περισσότερο το οξειδωτικό στρες (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

Όλα τα παραπάνω υποδεικνύουν πως η διαταραχή των μιτοχονδρίων μαζί με τη συσσώρευση Αβ και pTau σχηματίζουν ένα φαύλο κύκλο, όπου η μιτοχονδριακή βλάβη προκαλεί την παραγωγή αμυλοειδούς και την υπερφωσφορυλίωση της Tau, οι οποίες επιδεινώνουν ακόμα περισσότερο τη λειτουργία των μιτοχονδρίων (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

3.3.1.3.2. Διαταραχές μιτοφαγίας

Θα περίμενε κανείς πως η πρόκληση οξειδωτικού στρες και η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων που παρατηρείται στο AD, θα είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του ρυθμού της μιτοφαγίας ώστε να εξασφαλιστεί η ορθή λειτουργία των νευρώνων. Αυτό, όχι μόνο δεν ισχύει αλλά αντίθετα, στο AD η μιτοφαγική δραστηριότητα είναι αρκετά μειωμένη και αυτό οφείλεται στους παρακάτω παράγοντες (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

Όπως έχουμε προαναφέρει, η μιτοφαγία απαιτεί τη σύντηξη ενός αυτοφαγοσώματος που περιέχει το μιτοχόνδριο με ένα λυσοσωμάτιο ώστε να σχηματιστεί το αυτοφαγολυσοσωμάτιο, το οποίο θα αποδομηθεί από τις πρωτεάσες. Στο AD, παρατηρείται δυσλειτουργία των λυσοσωμάτων, πιθανότατα

λόγω διαταραχής στη ροή του ασβεστίου, η οποία σε συνδυασμό με την επηρεασμένη μετακίνηση των μιτοχονδρίων στους κυτταροσκελετούς οδηγεί σε συσσώρευση αυτοφαγοσωμάτων που περιέχουν δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια, στο σώμα των νευρώνων και μειωμένη μιτοφαγία (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

3.3.1.3.3. Η δυναμική των μιτοχονδρίων

Μεταξύ των πρωτεϊνών που εμφανίζουν επηρεασμένη λειτουργία στους ασθενείς με AD είναι και αυτές που σχετίζονται με το διαχωρισμό των μιτοχονδρίων (**Drp1**), τη σύντηξη (**Mfn1**, **Mfn2**), τη βιογένεση (**PGC-1α**) και την απόκριση των μιτοχονδρίων στις οξειδωτικές βλάβες (**SIRT3**). (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

Δεδομένου του ότι ο διαχωρισμός αποτελεί μηχανισμό απομάκρυνσης των κατεστραμμένων μορίων, στο AD παρατηρείται αύξηση του ρυθμού του ως αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας των λυσοσωμάτων. (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

Αντίθετα, η βιοσύνθεση των μιτοχονδρίων αναστέλλεται όπως φαίνεται από την μειωμένη έκφραση των γονιδίων PGC-1α, TFAM και NRF2 (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

Μειωμένη παραγωγή εμφανίζουν και οι σιρτουΐνες (SIRT1, SIRT3), που είναι ένζυμα εξαρτώμενα από το NAD⁺ και σχετίζονται με την προστασία των νευρώνων (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166). Συγκεκριμένα, η SIRT1 εκφράζεται στον πυρήνα του κυττάρου και διεγείρει την έκφραση της PGC-1α, ενώ ταυτόχρονα συμμετέχει στην αυτοφαγία μέσω ενεργοποίησης των αντίστοιχων πρωτεϊνών, σταθεροποίησης της PINK1 και υπερέκφρασης των υποδοχέων Nix/BNIP3L και LC3. Η SIRT3 που εκφράζεται στα μιτοχόνδρια, συμμετέχει στην ενεργοποίηση της p62 πρωτεΐνης της αυτοφαγίας και στο σχηματισμό των λυσοσωμάτων, καθώς και στην προστασία των μιτοχονδρίων από τοξικούς και μεταβολικούς παράγοντες (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

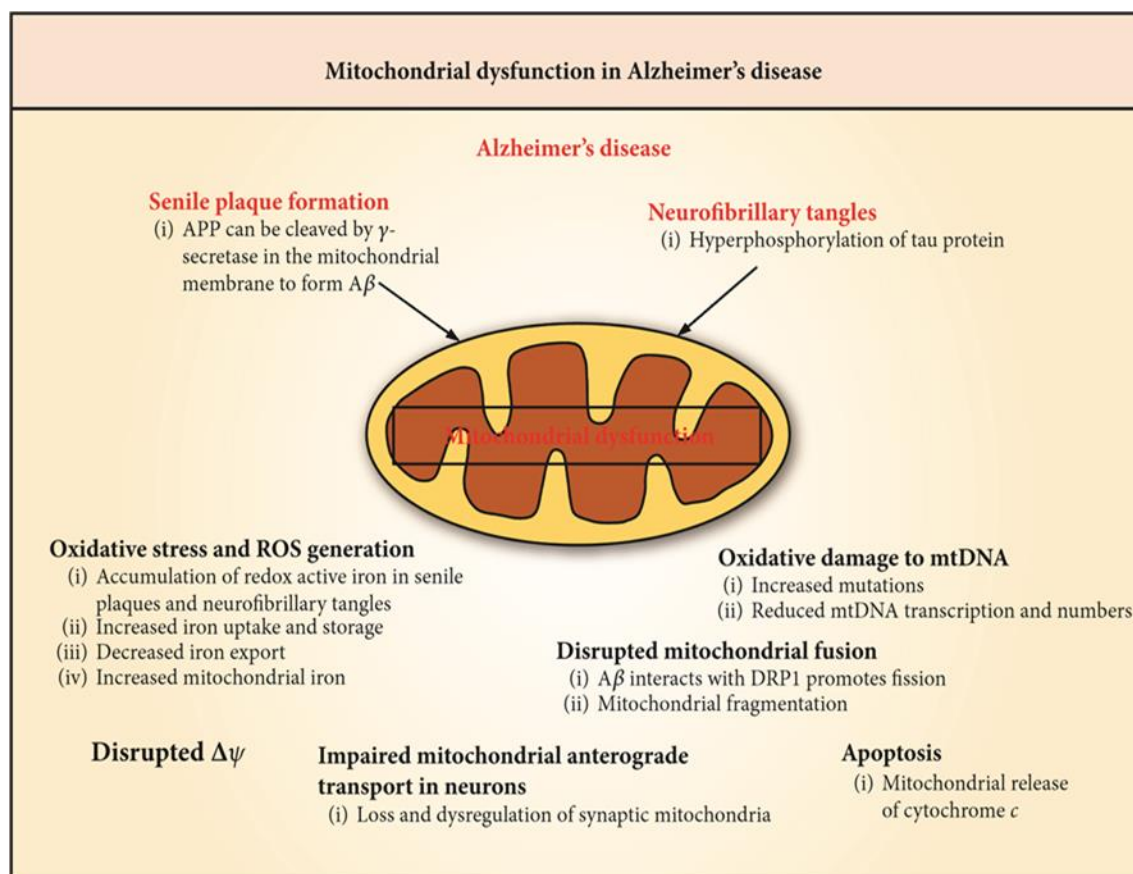
3.3.1.3.4. Διαταραχές του NAD⁺

Ένας ακόμα παράγοντας που επηρεάζει τη μιτοφαγία είναι η ποσότητα του NAD⁺ (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166). Το NAD⁺ είναι ένας μεταβολίτης που συμβάλλει στη νευροπλαστικότητα και στην αντίσταση στο οξειδωτικό στρες ενώ ταυτόχρονα συμμετέχει στη γλυκόλυση, στον κύκλο του κιτρικού οξέος, την οξειδωτική φωσφορυλίωση και στην παραγωγή ATP. Τα επίπεδα του μειώνονται κατά την κατανάλωση του από συγκεκριμένα ένζυμα όπως είναι η **PARP1**, η ADP- ριβόζη και το CD38 (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

Λόγω της υψηλής ενεργειακής ανάγκης των νευρώνων, αυτοί είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις μεταβολές των επιπέδων του NAD⁺, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν τη μιτοφαγία και να οδηγήσουν σε συσσώρευση δυσλειτουργικών πρωτεϊνών. Η PARP1 είναι ένα επιδιορθωτικό ένζυμο του DNA που επιδιορθώνει και τις πρωτεΐνες της αναπνευστικής αλυσίδας, χρησιμοποιώντας το NAD⁺ ως συμπράγοντα (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

Στην περίπτωση του AD, το οξειδωτικό στρες οδηγεί σε ενεργοποίηση της PARP1, η οποία με τη σειρά της καταναλώνει NAD⁺ , οδηγώντας σε μείωση των επιπέδων του. Τα χαμηλά επίπεδα NAD⁺ αναστέλλουν την ενεργοποίηση της SIRT3 με αποτέλεσμα τη διαταραχή της μιτοφαγίας και τη διαταραχή των μιτοχονδρίων. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως η χρόνια υπερέκφραση της PARP1 που παρατηρείται στο AD, αντανakλά τη μειωμένη αποτελεσματικότητα των μονοπατιών επιδιόρθωσης του DNA (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

)



Εικόνα 21. Η διαταραχή των μιτοχονδρίων στην AD (Huang *et al.*, 2019)

Πίνακας 2. Οι μιτοχονδριακές διαταραχές σε σχέση με τις πρωτεΐνες της AD. (Briston and Hicks, 2018)

Pathogenic protein	Mitochondrial toxicity or association	Reference
Amyloid β	Mitochondrial association and protein import:	[6,13–15,37]
	<ul style="list-style-type: none"> Localised to mitochondria Aβ peptide import mediated through the TOMM complex Disruption of mitochondrial precursor protein import Interaction with VDAC1 in AD patients, APP and APP/PS1 mice Interaction/co-localisation with OSCP subunit of F₁F₀-ATP synthase Production at the MAM 	
	Mitochondrial DNA maintenance:	[5,11,12]
	<ul style="list-style-type: none"> Deregulation of mitochondrially encoded mRNA transcripts (reduced complex I and increased complexes III and IV) Increased somatic mtDNA mutations in AD brain Oxidative damage to mtDNA 	
	ETC and bioenergetics:	[6–10]
	<ul style="list-style-type: none"> Increased complex I content and decreased complex I activity in tripleAD mice at 12 months Reduced cytochrome C oxidase activity (complex IV) in platelet mitochondria of AD patients and APP overexpressing cell models and mice • Reduced ATP, respiratory rate and inner membrane potential 	
Tau	Oxidative stress and cell death pathways:	
	<ul style="list-style-type: none"> Oxidative stress, H₂O₂ production and lipid peroxidation in APP mice Increased superoxide levels APP/PS2 mice and triple AD mice Cytochrome C-mediated apoptosis Increased inner membrane localised CypD in mAPP mice 	[4,6,8,38]
	Mitochondrial association and protein import:	[6,17,22,23]
	<ul style="list-style-type: none"> Phospho–tau interaction with VDAC1 in AD patients and APP, APP/PS1 and triple AD transgenic mice N-terminal tau fragment localisation to mitochondria in AD brain N-terminal tau fragment accumulation in human mitochondria isolated from synaptosomes correlates with synaptic changes in AD 	
	Deregulated mitophagy:	[17,19,20]

- N-terminal tau fragment-mediated net mitochondrial removal and increased mitophagy [17,18,21,24,25]
- N-terminal tau fragment-induced trafficking and/or recruitment of parkin and UCHL-1 to mitochondria
- Increased COX-IV and TOMM20 protein and mtDNA (ratio of mt-Atp6/Rpl13) in AD brain
- Increased mitochondrial membrane potential (decelerated mitophagy)

Mitochondrial trafficking and dynamics:

- Hyperphosphorylated tau impaired mitochondrial trafficking
 - Mitochondrial dynamic and trafficking defects following tau overexpression in cultured cells or in in vivo models of tauopathy
 - N-terminal tau fragment-induced mitochondrial redistribution to soma
 - Mislocalisation of DRP1
 - Enhanced levels of OPA1 and mitofusins (mfn1/mfn2) following hTau overexpression
 - Reduced mfn2 ubiquitination in hTau models
 - N-terminal tau fragment-induced mitochondrial fragmentation and cristae remodelling
-

3.3.1.4. Η θεραπεία της νόσου Alzheimer's

Όπως τονίστηκε και στην αρχή, το AD είναι μια μη ιάσιμη νόσος και μέχρι τώρα, όλες οι θεραπευτικές επιλογές είναι συμπτωματικές και στοχεύουν στην βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών (Tönnies and Trushina, 2017, *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4): 1105-1121). Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις χωρίζονται στις φαρμακολογικές και στις μη φαρμακολογικές.

Μέχρι πρότινος, οι μόνες φαρμακευτικές ουσίες που είχαν λάβει έγκριση από τον FDA είναι η **μεμαντίνη**, η **δονεπεξίλη**, η **ριβαστιγμίνη** και η **γαλανταμίνη** (Tönnies and Trushina, 2017, *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4): 1105-1121).

Η μεμαντίνη είναι ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων NMDA του γλουταμικού, που ρυθμίζει τη συναπτική μετάδοση και τη νευροπλαστικότητα (Tönnies and Trushina, 2017, *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4): 1105-1121). Οι υποδοχείς αυτοί μειώνονται σε αριθμό με το πέρασμα της ηλικίας σε ακόμα μεγαλύτερο βαθμό, στην περίπτωση AD. Η μεμαντίνη προσδένεται στους υποδοχείς αυτούς, μη επιτρέποντας την πρόσδεση του γλουταμικού. Η δονεπεξίλη, η ριβαστιγμίνη και η γαλανταμίνη ανήκουν στην κατηγορία των αναστολέων της ακετυλοχολινεστεράσης, και στοχεύουν στην αύξηση των επιπέδων της ακετυλοχολίνης (Tönnies and Trushina, 2017, *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4): 1105-

1121).

Οι υπόλοιπες φαρμακευτικές προσεγγίσεις αφορούν την αύξηση του ενδοκυττάριου NAD⁺ , την αντιμετώπιση των διαταραχών της μιτοφαγίας και τη βελτίωση της οξειδωτικής βλάβης (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

Αναφορικά με την αποκατάσταση των επιπέδων του NAD⁺, έχει βρεθεί πως η νικοτιναμίδη μπορεί να βελτιώσει τη δραστηριότητα της SIRT3 και να μειώσει ταυτόχρονα τα επίπεδα της PARP1 (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

Οι πιο γνωστοί προαγωγοί της μιτοφαγίας είναι η δινιτροφαινόλη (DNP), η 2-δεοξυγλυκόζη και η ραπαμικίνη που βελτιώνουν τις γνωσιακές λειτουργίες (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

Τα κύρια αντιοξειδωτικά που έχουν δοκιμαστεί και έχουν μειώσει ικανοποιητικά το οξειδωτικό στρες είναι η βιταμίνη E (σε υψηλές δόσεις είναι τοξική) και τα νέα αντιοξειδωτικά που στοχεύουν άμεσα τα μιτοχόνδρια όπως το συνένζυμο Q-10, τα ω3 λιπαρά οξέα κ.α (Tönnies and Trushina, 2017, *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4): 1105-1121).

Τέλος, ο συνδυασμός φαρμάκων που ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες ίσως να είναι πιο αποτελεσματικός από τη μονοθεραπεία.

Από τις μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις, έχει αποδειχθεί πως ο θερμιδικός περιορισμός, η διαλειμματική δίαιτα και η άσκηση μειώνουν το οξειδωτικό στρες, αυξάνουν τη βιογένεση των μιτοχονδρίων και βελτιώνουν την αυτοφαγία στους νευρώνες (Kerr et al., 2017, *Trends of Neurosciences*, 40(3): 151-166).

Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα, στις 7 Ιουνίου 2021, ο FDA ενέκρινε ακόμα ένα φάρμακο για τη θεραπεία της νόσου. Πρόκειται για το **Aduhelm (aducanumab)** και είναι το πρώτο φάρμακο που έχει εγκριθεί από το 2003 και η πρώτη θεραπεία που στοχεύει στην παθοφυσιολογία της νόσου και όχι στη συμπτωματική αντιμετώπιση της (FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug | FDA n.d.).

3.3.2. Η νόσος Parkinson's (PD)

3.3.2.1. Γενικά στοιχεία περί PD

Η νόσος του Parkinson αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη νευροεκφυλιστική διαταραχή και την πιο συχνή κινητική πάθηση που οφείλεται σε εκφύλιση του νευρικού συστήματος, επηρεάζοντας το 1-2% των ατόμων άνω των 60 ετών (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση κινητικών συμπτωμάτων με κυριότερα τη βραδυκίνηση, τον τρόμο

ηρεμίας, την ακαμψία και την αστάθεια (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93), αλλά και από μη κινητικά συμπτώματα όπως διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, γνωστικά ελλείμματα, διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος και αισθητηριακές διαταραχές (Subramaniam and Chesselet, 2013, *Progress in Neurobiology*, 0:17-32). Ωστόσο, η βαρύτητα και η διάρκεια της νόσου μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των ασθενών λόγω της γενετικής ετερογένειας.

Τα κύρια ιστοπαθολογικά ευρήματα στο PD είναι η απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων στη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας με επακόλουθη μείωση των επιπέδων της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια και η παρουσία εγκλείστων που αποτελούνται κατά βάση από α-συνουκλεΐνη και ονομάζονται σωματίδια Lewy (Subramaniam and Chesselet, 2013, *Progress in Neurobiology*, 0:17-32).

Οι βασικοί παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση της νόσου είναι η ηλικία, η έκθεση σε χημικά όπως παρασιτοκτόνα, οργανικά χημικά και μονοξειδίο του άνθρακα, οι βακτηριακές λοιμώξεις μέσω του μηχανισμού της φλεγμονής, τα βαρέα μέταλλα κ.α. Όλα αυτά σε συνδυασμό με το γενετικό υπόβαθρο μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση PD. Οι κύριες μορφές της νόσου είναι το σποραδικό PD που αποτελεί το 90-95% των περιπτώσεων και το οικογενές PD (5-10%) το οποίο σχετίζεται με μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

3.3.2.2. Οι πρωτεΐνες της PD

Οι επιστήμονες πίστευαν για χρόνια πως η νόσος δεν έχει γενετική βάση μέχρι που ανακάλυψαν την οικογενή μορφή της νόσου Parkinson's, η οποία οφείλεται σε γονιδιακές μεταλλάξεις, κληρονομούμενες σύμφωνα με τα πρότυπα του Mendel που επηρεάζουν τη λειτουργία συγκεκριμένων πρωτεϊνών (Subramaniam and Chesselet, 2013, *Progress in Neurobiology*, 0:17-32).

Μια από τις κυριότερες πρωτεΐνες που σχετίζονται με την εμφάνιση PD είναι η **α-συνουκλεΐνη**, που υπό φυσιολογικές συνθήκες διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στη μετάδοση της νευρικής ώσης στον εγκέφαλο. Οι πιο γνωστές μεταλλάξεις στο γονίδιο της α-συνουκλεΐνης είναι η Ala53Thr και η Ala30Pro οι οποίες οδηγούν στο σχηματισμό των σωματιών Lewy και την αποπόλωση των μιτοχονδρίων (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Η επόμενη πρωτεΐνη που εμφανίζει άμεση συνάφεια με τη νόσο του Parkinson είναι η **PINK1**, η οποία αποτελεί τη μεγαλύτερη απόδειξη συσχέτισης των μιτοχονδρίων με το PD (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93). Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της PINK1 οδηγούν σε μειωμένη φωσφορυλίωση της σερίνης 250 στην υπομονάδα NdufA10 του συμπλόκου I, με αποτέλεσμα αδυναμία μείωσης των επιπέδων ουβικουϊνόνης. Σε ασθενείς που φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο της πρωτεΐνης, παρατηρείται δημιουργία συμπλεγμάτων μεταξύ των συμπλόκων I και III, που φυσιολογικά είναι

ελεύθερα και πλήρης απώλεια του συμπλόκου IV στα κύτταρα του δέρματος. (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93). Όλα τα παραπάνω καταλήγουν στην υπερπαραγωγή ROS.

Ακολούθως, μεταλλάξεις στο γονίδιο της **parkin** έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ενεργότητα της μιτοχονδριακής πρωτεΐνης SLP-2 που φυσιολογικά συμμετέχει στη σύνδεση των πρωτεϊνών της αναπνευστικής αλυσίδας (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Άλλες πρωτεΐνες που συναντάμε στην παθογένεια της νόσου είναι εκείνες με ρόλο αντιοξειδωτικών ενζύμων όπως η **DJ-1** και η **VPS35**. Οι μεταβολές της DJ-1 πρωτεΐνης προκαλούν ανωμαλίες του συμπλόκου I στους νευρώνες και διαταραχές της μιτοφαγίας και κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Τέλος, μια από τις πιο βασικές πρωτεΐνες στη νόσο Parkinson's είναι η **LRRK2** (Macdonald et al., 2018, *Biochem Soc Trans.*, 46(4): 891-909). Ο φυσιολογικός της ρόλος είναι η απομάκρυνση της πρωτεΐνης Miro από την εξωτερική μεμβράνη των δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων, με στόχο τη μείωση της κινητικότητας τους ώστε να επιτευχθεί η μιτοφαγία. Η πιο συχνή μετάλλαξη της LRRK2 είναι η G2019S και έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία αναστολής της μιτοχονδριακής κινητικότητας και την καθυστέρηση της μιτοφαγίας. Η G2019S μετάλλαξη οδηγεί σε αυτοσωμικό επικρατές PD (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

3.3.2.3. Μιτοχόνδρια και PD

3.3.2.3.1. Οι διαταραχές της αναπνευστικής αλυσίδας

Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει την εμπλοκή των ROS/ RNS (αντιδραστικές ρίζες νιτρικού που προκύπτουν από την αλληλεπίδραση του σουπεροξειδίου με το νιτρικό οξύδιο) και του οξειδωτικού στρες στην εμφάνιση της νόσου Parkinson's.

Πράγματι, στη φαιά ουσία των ασθενών έχει βρεθεί αυξημένη οξείδωση των λιπιδίων και του DNA με ταυτόχρονη μείωση των επιπέδων της γλουταθειόνης και της δραστηριότητας των συμπλόκων I, II, IV (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Η πρώτη μελέτη που κατέδειξε τη συμμετοχή των μιτοχονδρίων στην παθογένεια του PD προέκυψε από την παρατήρηση ατόμων που έκαναν χρήση της MPTP (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine) ως ενδοφλέβια ναρκωτική ουσία (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93). Η MPTP είναι μια μιτοχονδριακή τοξίνη που, αφού διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, μεταβολίζεται σε MPP⁺, η οποία εισέρχεται στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες και, αφού συσσωρευτεί στα μιτοχόνδρια, καταστέλλει τη λειτουργία των συμπλόκων I, III, IV οδηγώντας σε οξειδωτικό στρες και διαταραχή της ιοντικής ισορροπίας. Η βιοψία εγκεφάλου των ατόμων αυτών αποκάλυψε την

παρουσία τυπικών σωματίων Lewy στη φαιά ουσία (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Σε πειραματικά μοντέλα ποντικών, η έγχυση MPTP προκαλεί εκλεκτική καταστροφή των ντοπαμινεργικών νευρώνων που ευθύνεται για την εμφάνιση κινητικών συμπτωμάτων, χωρίς όμως την παρουσία των χαρακτηριστικών σωματίων Lewy. Αντίθετα, η χρήση παρακουάτ και ροτενόνης που οδηγούν σε αύξηση των ROS και μείωση της λειτουργίας του συμπλόκου I, αντίστοιχα, συνοδεύεται από συσσώρευση α -συνουκλεΐνης και παρουσία σωματίων Lewy (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Αναλύσεις που έγιναν σε περιφερικούς ιστούς ασθενών και κυρίως στα αιμοπετάλια και τους σκελετικούς μύες, έδειξαν πως και αυτοί παρουσιάζουν μειωμένη λειτουργία των συμπλόκων I και IV. Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω, καταλήγουμε πως η διαταραχή των συμπλόκων I και IV αποτελεί έναν από τους βασικότερους μηχανισμούς αύξησης του οξειδωτικού στρες στη νόσο του Parkinson και εκτός του νευρικού συστήματος, εμφανίζεται και στους περιφερικούς ιστούς (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Ένας ακόμα παράγοντας που έχει βρεθεί πως σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες των μιτοχονδρίων, είναι ο μεταβολισμός της ντοπαμίνης (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93). Η ντοπαμίνη έχει την τάση να αυτό-οξειδώνεται με αποτέλεσμα την παραγωγή ROS και ελεύθερων κινινών που αλληλεπιδρούν με τα σύμπλοκα της αναπνευστικής αλυσίδας και τις πρωτεΐνες της μιτοφαγίας. Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει πως η αύξηση της ντοπαμίνης στο κυτοσόλιο σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία των νευρώνων (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Σύμφωνα με τα πειραματικά αποτελέσματα των Foti, Hargreaves, Carrington, Kieyly, Houlden και Holton, η λευκή ουσία της παρεγκεφαλίδας ασθενών με PD δεν παρουσιάζει μεταβολές στη λειτουργία των συμπλόκων της αναπνευστικής αλυσίδας ή στην έκφραση των πρωτεϊνών, αντίθετα με τη λευκή ουσία του ινιακού λοβού όπου παρατηρήθηκε αύξηση της λειτουργίας του συμπλόκου I με ταυτόχρονη μείωση στα σύμπλοκα II και III (Foti et al., 2019, *Scientific Reports*, 9: 6559).

3.3.2.3.2. Οι μεταβολές του μιτοχονδριακού DNA

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, η μείωση της λειτουργίας του συμπλόκου I της αναπνευστικής αλυσίδας και η επακόλουθη αύξηση των ROS αποτελεί μια από τις βασικές διαταραχές που οδηγούν στην εμφάνιση της νόσου Parkinson's.

Η μικρή απόσταση του mtDNA σε σχέση με τα κέντρα όπου παράγονται οι ROS, σε συνδυασμό με την ανεπάρκεια των μηχανισμών επιδιόρθωσης κάνουν το mtDNA ευάλωτο σε μεταλλάξεις (Subramaniam

and Chesselet, 2013, *Progress in Neurobiology*, 0:17-32).

Εν ολίγοις, οι διαταραχές του συμπλόκου I, μέσω της αύξησης του οξειδωτικού στρες, προκαλούν μεταλλάξεις στο mtDNA, οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν σε διαταραχή του συμπλόκου IV.

Αξίζει να σημειωθεί πως η ηλικία αποτελεί από μόνη της έναν παράγοντα μεταλλαξιγένεσης στο mtDNA. Ωστόσο, μελέτες έδειξαν πως οι μεταλλάξεις στους ασθενείς με PD είναι αρκετά περισσότερες σε σχέση με αυτές των υγιών συνομηλίκων τους (Subramaniam and Chesselet, 2013, *Progress in Neurobiology*, 0:17-32). Επίσης, στους φυσιολογικούς ηλικιωμένους, οι μεταλλάξεις συνοδεύονται από αύξηση του αριθμού των αντιγράφων του mtDNA έτσι ώστε να διατηρείται σταθερή η λειτουργία του συμπλόκου I. Αντίθετα, στους ασθενείς με PD δεν παρατηρείται το ίδιο (Subramaniam and Chesselet, 2013, *Progress in Neurobiology*, 0:17-32).

Σημειώνεται πως η λειτουργικότητα του συμπλόκου δεν καθορίζεται από την έκταση των συσσωρευμένων μεταλλάξεων αλλά από τον αριθμό των αντιγράφων του mtDNA (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Η πιο συχνή μετάλλαξη στο μιτοχονδριακό DNA που σχετίζεται με την ηλικία είναι η 4977bp και εντοπίζεται κυρίως σε περιοχές υψηλών επιπέδων ντοπαμίνης όπως για παράδειγμα το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα και οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Ένας ακόμα παράγοντας που μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στο mtDNA είναι οι διαταραχές του nDNA (Subramaniam and Chesselet, 2013, *Progress in Neurobiology*, 0:17-32). Γνωρίζουμε ήδη πως μιτοχόνδρια και πυρήνας βρίσκονται σε συνεχή επικοινωνία μεταξύ τους, καθώς πολλές από τις απαραίτητες για τα μιτοχόνδρια πρωτεΐνες, κωδικοποιούνται από το γενετικό υλικό του πυρήνα του κυττάρου.

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η πολυμεράση- γ1 (**POLG1**) η οποία είναι μια μιτοχονδριακή πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το πυρηνικό DNA και μεταφέρεται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη όπου συμμετέχει στη σύνθεση, τη μεταγραφή και την επιδιόρθωση του mtDNA (Subramaniam and Chesselet, 2013, *Progress in Neurobiology*, 0:17-32). Μεταλλάξεις στο γονίδιο της POLG1 έχουν σαν αποτέλεσμα μειωμένη δραστηριότητα της αναπνευστικής αλυσίδας, προοδευτική νευροεκφύλιση και παρκινσονισμό. Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω, φαίνεται οι μεταλλάξεις του mtDNA και του nDNA μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση PD (Subramaniam and Chesselet, 2013, *Progress in Neurobiology*, 0:17-32).

Ένα από τα πιο αμφιλεγόμενα ζητήματα, είναι η συσχέτιση ή μη των πολυμορφισμών του mtDNA με την παθογένεση της νόσου Parkinson's, καθώς αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει τη σύνδεση της PD με

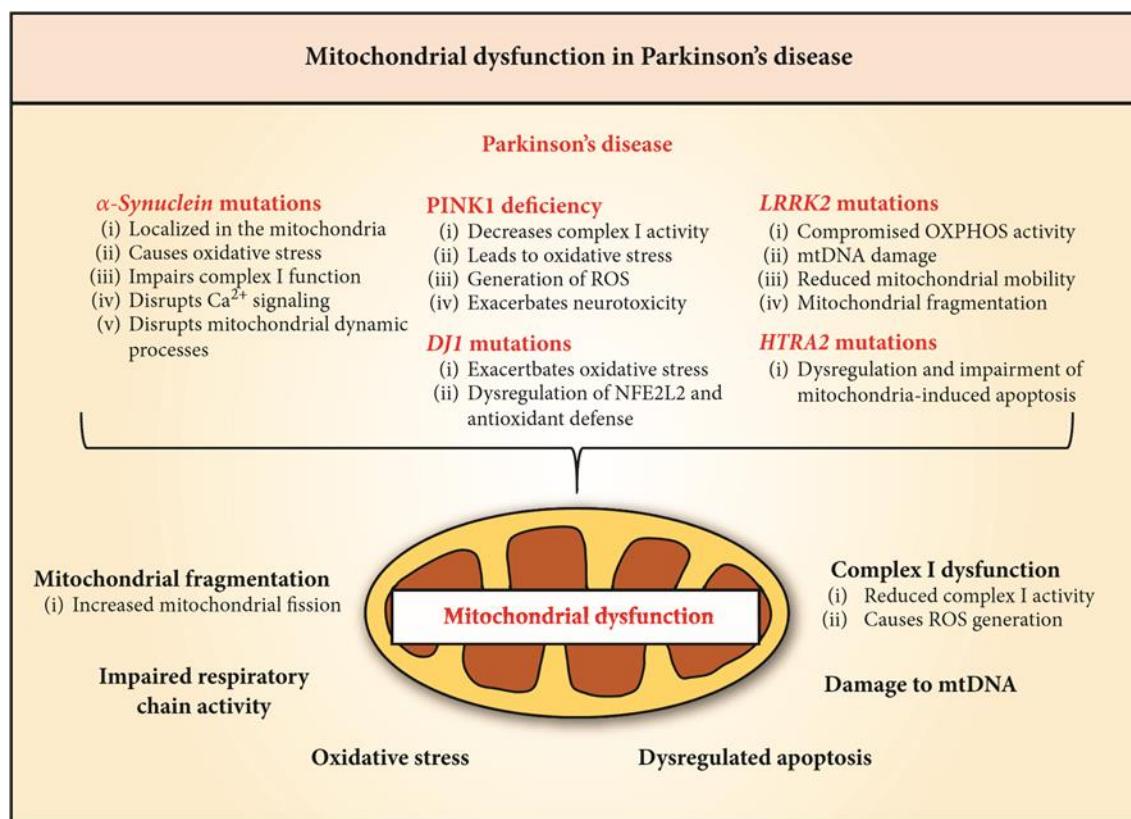
συγκεκριμένους απλοτύπους (Chinnery and Gomez- Duran, 2018, *Frontiers in Neuroscience*, 12: 682). Πιο συγκεκριμένα, μια μελέτη έδειξε πως ο απλότυπος J σχετίζεται με μειωμένο ρίσκο εμφάνισης PD σε Πολωνούς άνδρες, ενώ η νόσος στους Ιταλοί με τον απλότυπο Uk παρουσιάζει μειωμένη διεισδυτικότητα. Αντίθετα, οι πολυμορφισμοί που σχετίζονται με τον απλότυπο H σε Ισπανούς και Ρώσους, οδηγούν σε αυξημένο ρίσκο εμφάνισης PD. Σε μια άλλη μελέτη, βρέθηκε πως οι πολυμορφισμοί **m.2158T > C:MT-RNR2** και **m.11251A > G:MT-ND4** που σχετίζονται με τον μιτοχονδριακό απλότυπο JT και J1b, αντίστοιχα, καταλήγουν σε μειωμένο ρίσκο για τη νόσο, ενώ ο πολυμορφισμός **m.10398A > G:MT-ND3** των απλοτύπων J και Uk, έχει και προστατευτική δράση (Chinnery and Gomez- Duran, 2018, *Frontiers in Neuroscience*, 12: 682). Τέλος, μια μετά-ανάλυση έδειξε πως οι απλότυποι Uk, J και T σχετίζονται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης PD, αντίθετα με τον απλότυπο HV που προδιαθέτει σε υψηλότερο ρίσκο εμφάνισης της νόσου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Chinnery and Gomez- Duran, 2018, *Frontiers in Neuroscience*, 12: 682).

3.3.2.4. MiRNAs και PD

Τα miRNAs είναι μικρά μη- κωδικά μόρια RNA μήκους 21-22 nt, τα οποία αλληλεπιδρούν με το mRNA γονιδίων- στόχων και είτε το αποσταθεροποιούν είτε εμποδίζουν τη μετάφρασή του. (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93). Η σχέση των miRNAs με τη νόσο του Parkinson προκύπτει από το γεγονός ότι αρκετά miRNAs έχουν ως στόχο γονίδια πρωτεϊνών που έχουν βρεθεί να σχετίζονται με το PD (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Για παράδειγμα, τα **miR7** και **miR153** αλληλεπιδρούν με το γονίδιο της α- συνουκλεΐνης, παρέχοντας προστασία από το οξειδωτικό στρες. Τα μειωμένα επίπεδα των **miR34b** και **miR34c** οδηγούν σε ανεπάρκεια της DJ-1 και της parkin, μείωση του μεμβρανικού δυναμικού και της παραγόμενης ATP και τελικά σε κατακερματισμό των μιτοχονδρίων (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Τέλος, το **miR205** στοχεύει τη μετάλλαξη R1441G της LRRK2 ενώ το **miR5701** συμμετέχει στη διατήρηση των μιτοχονδρίων, την ωρίμανση των αυτοφαγολυσωμάτων και τη λυσοσωμική λειτουργία. Μεταλλάξεις σε αυτά τα μόρια miRNAs μπορεί να ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για την εμφάνιση του PD (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).



Εικόνα 22. Οι διαταραχές των μιτοχονδρίων στην PD (Huang *et al.*, 2019)

Πίνακας 3. Οι μιτοχονδριακές διαταραχές στο οικογενές PD. (Subramaniam and Chesselet, 2013)

Gene	Mitochondrial dysfunction	Reference
<p>α-synuclein</p> <p>(PARK1, SNCA)</p> <p>(A53T or over-expression)</p>	<p>1 causes accumulation of α-synuclein in mitochondria in specific regions</p> <p>2 mutant A53T human α-synuclein gene in mice causes mtDNA damage and respiratory complex IV impairment</p> <p>3 overexpression of wild-type human α-synuclein increases mitochondrial pathology in nigrostriatal dopaminergic neurons when exposed to low doses of MPTP</p> <p>4 mutant A53T human α-synuclein gene in cell lines reduces mitochondrial complex I activity</p> <p>5 mutant A53T human α-synuclein gene in mice increases sensitivity to mitochondrial toxins such as MPTP and paraquat</p> <p>6 overexpression of mutant A53T or wild-type human α-synuclein in cell lines causes mitochondrial association and leads to cytochrome c release, enhanced mitochondrial calcium and nitric oxide, and oxidative modification of mitochondrial components</p> <p>7 mitochondria of PD patients show accumulation of α-synuclein in substantia nigra and striatum, and decreased complex I activity</p>	<p>1 (Li et al., 2007, Nakamura et al., 2008, Shavali et al., 2008, Zhang et al., 2008)</p> <p>2 (Martin et al., 2006)</p> <p>3 (Song et al., 2004)</p> <p>4 (Butler et al., 2012)</p> <p>5 (Norris et al., 2007, Thomas and Beal, 2007)</p> <p>6 (Parihar et al., 2008)</p> <p>7 (Devi et al., 2008)</p>
Parkin (PARK2)	<p>1 localizes in mitochondria where it binds to mitochondrial transcription factor (TFAM) to regulate mitochondrial transcription and replication</p> <p>2 overexpression prevents ceramide-induced mitochondrial swelling and cytochrome c release</p> <p>3 knockout mice have reduced mitochondrial complex I and IV activity</p> <p>4 homozygous parkin mutations in humans impair mitochondrial complex I and complex IV activities in leukocytes</p> <p>5 mice lacking parkin gene increases sensitivity to mitochondrial toxin, rotenone</p> <p>6 critical for mitochondrial dynamics and autophagy</p> <p>7 PINK1-parkin pathway promotes mitochondrial fission/ fusion and controls mitochondrial dynamics</p>	<p>1 (Kuroda et al., 2006)</p> <p>2 (Darios et al., 2003)</p> <p>3 (Palacino et al., 2004)</p> <p>4 (Muftuoglu et al., 2004)</p> <p>5 (Rosen et al., 2006)</p> <p>6 (Narendra et al., 2008, Sun et al., 2012)</p> <p>7 (Clark et al., 2006, Deng et al., 2008) (Poole et al., 2008, Yang et al., 2008, Park et al., 2009, Yu et al., 2011)</p>

PINK1 (PARK6)	<p>sub-localized in different regions including inner mitochondrial membrane, intermembrane space and outer mitochondrial membrane</p> <p>1 PINK1 knockout mice and human dopaminergic neurons have abnormalities in mitochondrial morphology, reduced membrane potential, increased ROS generation and high sensitivity to apoptosis</p> <p>2</p> <p>3 PINK1 KO mice fibroblasts show low mitochondrial membrane potential, reduced cellular ATP levels and decline in mitochondrial respiratory activity</p> <p>4 PINK1 deficient mice showed reduction in complex I–IV activity</p> <p>5 PINK1 knockout mice show region-dependent alterations in mitochondrial proteins related to energy metabolism and membrane potential</p> <p>6 lack of PINK1 in Drosophila results in abnormal mitochondrial morphology, loss of nigrostriatal</p>	<p>1 (Silvestri et al., 2005, Gandhi et al., 2006, Pridgeon et al., 2007)</p> <p>2 (Wood-Kaczmar et al., 2008)</p> <p>3 (Amo et al., 2011) (Exner et al., 2007)</p> <p>4 (Gautier et al., 2008)</p> <p>5 (Diedrich et al., 2011)</p> <p>6 (Clark et al., 2006, Park et al., 2006, Yang et al., 2006)</p> <p>7</p> <p>8 (Hoepken et al., 2007)(Piccoli et al., 2008).</p> <p>9 (Wang et al., 2011)</p> <p>(Petit et al., 2005, Wang et al., 2007)</p>
Gene	Mitochondrial dysfunction	Reference
	<p>dopaminergic neurons, apoptotic muscle degeneration and enhances vulnerability to oxidative stress</p> <p>7 Loss causes mitochondrial defects, respiratory chain abnormalities and ATP synthesis defects in human peripheral tissues</p> <p>8 overexpression of PINK1 in restores normal mitochondrial morphology and inhibits ROS production</p> <p>9 overexpression of wild type PINK1 inhibits mitochondrial cytochrome c release and prevents neuronal apoptosis</p> <p>10</p> <p>PINK1-parkin pathway promotes mitochondrial fission/ fusion and controls mitochondrial dynamics</p>	<p>10 (Clark et al., 2006, Deng et al., 2008) (Poole et al., 2008, Yang et al., 2008, Park et al., 2009, Yu et al., 2011)</p>
DJ-1 (PARK7)	<p>1 DJ-1 knockout mice display a reduction in mitochondrial transmembrane potential and an increase in mitochondrial permeability transition pore opening</p> <p>2 DJ-1 null dopaminergic neurons show deficiency in mitochondrial complex I activity</p> <p>3</p> <p>4 DJ-1 mutation cause impaired mitochondrial respiration, enhanced intra-mitochondrial ROS, reduced mitochondrial membrane potential, altered mitochondrial morphology and importantly, accumulation of defective mitochondria</p> <p>5 DJ-1 may support mitochondrial function during oxidative stress by interacting with several targets such as PINK1 and parkin</p> <p>DJ-1 activates transcription of Mn-SOD gene, which encodes for the mitochondrial antioxidant enzyme</p>	<p>1 (Giaime et al., 2012)</p> <p>2 (Heo et al., 2012)(Kwon et al., 2011)</p> <p>3 (Krebiehl et al., 2010)</p> <p>4 (Tang et al., 2006) (Moore et al., 2005)</p> <p>5 (Zhong and Xu, 2008)</p>

LRRK2 (PARK8)	1	LRRK2 binds to outer mitochondrial membrane	1	(West et al., 2005, Biskup et al.,
	2	LRRK2 G2019S mutation causes defects in mitochondrial morphology and dynamics	2	2006, Gloeckner et al., 2006)
	3	PD patients carrying LRRK2 G2019S mutation show a decrease in mitochondrial membrane potential and low total intracellular ATP levels in addition to mitochondrial elongation and interconnectivity	3	(Niu et al., 2012) (Mortiboys et al., 2010)

3.3.2.5. Η θεραπεία της νόσου Parkinson's

Δεδομένης της συμμετοχής των μιτοχονδριακών διαταραχών στην παθογένεια τόσο της σποραδικής όσο και της οικογενούς μορφής της νόσου Parkinson's, τα μιτοχόνδρια παραμένουν ένας πολλά υποσχόμενος στόχος για την ανάπτυξη νευροπροστατευτικών παραγόντων στη νόσο.

Μέχρι στιγμής, έχουν δοκιμαστεί αρκετές κατηγορίες φαρμάκων όπως τα *αντιοξειδωτικά* (μπλε του μεθυλαινίου, συνένζυμο Q10, ανάλογα σελεγγίνης, N-ακετυλοκυστεΐνη, ουρικό οξύ κ.α.) τα οποία εμφανίζουν νευροπροστατευτική δράση και μπορούν να βελτιώνουν σε ικανοποιητικό βαθμό τα συμπτώματα της νόσου, αν και τα περισσότερα βρίσκονται ακόμα στο στάδιο των κλινικών δοκιμών (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Άλλες πιθανές προσεγγίσεις που έχουν δοκιμαστεί είναι τα *συμπληρώματα κρεατίνης* και η χορήγηση *οσσοδεοξυχολικού οξέος* που πιθανά ρυθμίζουν την ομοιόσταση των μιτοχονδρίων και βελτιώνουν την λειτουργία τους (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Λόγω της παρουσίας της στα σωματίδια Lewy, η α -συνουκλεΐνη αποτελεί έναν από τους κύριους στόχους της θεραπείας της PD. Η χρήση *μονοκλωνικών αντισωμάτων* προκαλεί την αποδόμηση της πρωτεΐνης μέσω της οδού των λυσοσωμάτων και φαίνεται να έχει καλά θεραπευτικά αποτελέσματα (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Εναλλακτικά, έχουν προταθεί φάρμακα τροποποιητικά της μιτοφαγίας και της ομοιόστασης του Ca^{2+} ενώ έχει δοκιμαστεί και η ορμονική υποκατάσταση με *εξανατίδη*, έναν αγωνιστή των υποδοχέων GLP1 (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Η αντικατάσταση των δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων με υγιή μιτοχόνδρια θα μπορούσε να αποτελέσει μια πρωτοποριακή τεχνική αντιμετώπισης της νόσου, ενώ η γονιδιακή θεραπεία που στοχεύει σε γονίδια πρωτεϊνών που σχετίζονται με το PD όπως η PINK1 και η parkin, ίσως να προσέφερε μια μόνιμη λύση στο μέλλον (Grünewald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

Τέλος, έχει αποδειχθεί πως η άσκηση εκτός του ότι μειώνει το οξειδωτικό στρες και βελτιώνει τις δυναμικές διαδικασίες του κυττάρου, αυξάνει τη μυϊκή ισχύ σε ασθενείς με κινητικές διαταραχές (Grünwald et al., 2019, *Progress in Neurobiology*, 177: 73-93).

3.3.3. Η νόσος Huntington's (HD)

3.3.3.1. Γενικά στοιχεία περί HD

Πρόκειται για μια σοβαρή, προοδευτικά εξελισσόμενη νευροεκφυλιστική πάθηση με αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας και συχνότητα εμφάνισης 1/7500 άτομα (Kumar et al., 2020, *Brain Sciences*, 10(1): 43).

Χαρακτηρίζεται από κινητικές, γνωστικές και ψυχιατρικές διαταραχές (Pandey and Rajamma, 2018, *Journal of Genetics*, 97(3): 649-664). Τα κύρια κινητικά συμπτώματα της νόσου είναι οι χοριοειδείς κινήσεις (ακούσιες, ταχείες, ακανόνιστες κινήσεις που θυμίζουν "χορό"), η δυστονία και η δυσκινησία, ενώ τα ψυχιατρικά συμπτώματα, τα οποία συνήθως έπονται της εμφάνισης των κινητικών, περιλαμβάνουν κατάθλιψη, διαταραχή της προσωπικότητας, εναλλαγές της διάθεσης, διαταραχές σκέψης και διαταραχές ύπνου. Η γνωστική έκπτωση παρουσιάζεται ως αδυναμία συγκέντρωσης, διαταραχή λόγου και άνοια (Pandey and Rajamma, 2018, *Journal of Genetics*, 97(3): 649-664).

Η νόσος εμφανίζεται συνήθως την 4η δεκαετία της ζωής οδηγώντας στον θάνατο 5-20 χρόνια μετά την πρώτη εκδήλωση των συμπτωμάτων (Illarioshkin et al., 2018, *Biochemistry (Mosc.)*, 83(9): 1030-1039).

Η κύρια πρωτεΐνη που σχετίζεται με τη νόσο του Huntington είναι η **χαντιγκτίνη (HTT)**. Το γονίδιο της HTT αποτελείται από 67 εξόνια και έχει μήκος 170 kb. Η χαντιγκτίνη αποτελείται από τουλάχιστον 3000 αμινοξέα και έχει μάζα περίπου 350 kDa (Pandey and Rajamma, 2018, *Journal of Genetics*, 97(3): 649-664). Στο εξόνιο 1, εντοπίζεται μια τρινουκλεοτιδική επανάληψη CAG η οποία μεταφράζεται σε επαναλαμβανόμενα αμινοξέα γλουταμίνης (Q) (Pandey and Rajamma, 2018, *Journal of Genetics*, 97(3): 649-664).

Η αιτία της πάθησης είναι η αύξηση του αριθμού των επαναλήψεων του CAG τρινουκλεοτιδίου στο γονίδιο της χαντιγκτίνης (HTT) στο χρωμόσωμα 4 (4p16.3) (Illarioshkin et al., 2018, *Biochemistry (Mosc.)*, 83(9): 1030-1039). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας εκτεταμένης επανάληψης γλουταμίνης (PolyQ) στο αμινοτελικό άκρο της πρωτεΐνης που οδηγεί σε δυσλειτουργία της HTT. Η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη (**mHTT**) συσσωρεύεται στο κύτταρο ασκώντας κυτταροτοξική δράση, που σχετίζεται με τα νευρολογικά συμπτώματα της πάθησης (Zheng et al., 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329).

Ο φυσιολογικός αριθμός των επαναλήψεων CAG είναι 8-36 και συνήθως δεν ξεπερνά τις 27. Άτομα με αριθμό επαναλήψεων από 36 έως 39 εμφανίζουν τις περισσότερες φορές χαμηλής διεισδυτικότητας HD, ενώ αν οι επαναλήψεις ξεπερνούν τις 40 η βαρύτητα της νόσου είναι μεγαλύτερη. Πιο συγκεκριμένα, αριθμός επαναλήψεων άνω των 60 οδηγεί στη νεανική μορφή της νόσου με πολύ σοβαρότερο φαινότυπο (Zheng *et al.*, 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329). Συμπεραίνουμε λοιπόν πως ο αριθμός των επαναλήψεων CAG σχετίζεται όχι μόνο με τη βαρύτητα αλλά και με την ηλικία εκδήλωσης της νόσου.

Στους ασθενείς με νόσο του Huntington παρατηρείται γενικευμένη συρρίκνωση του εγκεφάλου και διαταραχή του επικλινούς πυρήνα και του κελύφους, με απώλεια MSNs (medium spiny neurons). Αν και το ραβδωτό σώμα αποτελεί την πιο ευπαθή περιοχή του εγκεφάλου στο HD, διαταραχές παρατηρούνται και στο φλοιό (Jimenez- Sanchez *et al.*, 2017, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 7(7)).

3.3.3.2. Γονίδια στη HD

Όπως προαναφέρθηκε, η αύξηση των επαναλήψεων γλουταμινικού στην HTT, οδηγεί σε παθολογικές μεταβολές στη στερεοδιάταξη της πρωτεΐνης με αποτέλεσμα τη συσσώρευση και την κυτταροτοξική της δράση. Έχει διατυπωθεί η άποψη πως η κυτταροτοξικότητα της mHTT σχετίζεται με μεταβολές στην έκφραση συγκεκριμένων κυτταρικών παραγόντων, υποστηρίζοντας έτσι τη συμμετοχή γονιδίων στην εμφάνιση της νόσου (Zheng *et al.*, 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329).

Μια από τις κύριες πρωτεΐνες που σχετίζονται με το HD είναι η **p53**, η οποία φαίνεται να αλληλεπιδρά με την mHTT. Η αλληλεπίδραση αυτή καταστέλλει τη μεταγραφή άλλων γονιδίων που ρυθμίζονται από την p53, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει την παραγωγή του mRNA της mHTT και την έκφραση της πρωτεΐνης. Η καταστολή της p53 μπορεί να αντιστρέψει τη μιτοχονδριακή βλάβη και την προκαλούμενη κυτταροτοξικότητα (Zheng *et al.*, 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329).

Μια άλλη αλληλεπίδραση που παρατηρείται στην νόσο, είναι αυτή μεταξύ της mHTT και του συμπλόκου εισόδου των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών, **TIM23** η οποία προκαλεί διαταραχή στη μετακίνηση των πρωτεϊνών στα μιτοχόνδρια, οδηγώντας στον θάνατο του κυττάρου (Zheng *et al.*, 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329).

Τέλος, η mHTT αλληλεπιδρά και με την **PGC-1α**, έναν μεταγραφικό παράγοντα που σχετίζεται με τη βιογένεση των μιτοχονδρίων και την αντιοξειδωτική άμυνα (Zheng *et al.*, 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329). Πιο συγκεκριμένα, η mHTT είτε προσδένεται στον υποκινητή του γονιδίου της PGC-1α, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα της μεταγραφής της, είτε προσδένεται άμεσα στην ίδια την πρωτεΐνη, καταστέλλει τη λειτουργία της και εμποδίζει τη μεταγραφή των γονιδίων που αποτελούν

στόχους της όπως τα αντιοξειδωτικά ένζυμα SOD1, SOD2. Η υπερέκφραση της PGC-1α μπορεί να βελτιώσει το οξειδωτικό στρες στην HD (Zheng *et al.*, 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329).

Επιπλέον, έχουν ταυτοποιηθεί γενετικοί παράγοντες που εμπλέκονται στη νόσο του Huntington, ανεξάρτητα από το μήκος των CAG επαναλήψεων. Πρόκειται για γονίδια που συμμετέχουν στην επιδιόρθωση του DNA καθώς και στις διαδικασίες της σύντηξης και του διαχωρισμού και μπορούν να μεταβάλλουν τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου (McColgan and Tabrizi, 2018, *European Journal of Neurology*, 25: 24-34).

Τα πιο γνωστά από αυτά είναι τα γονίδια **FAN1** και **MTMR10** που εδράζονται στο χρωμόσωμα 15, τα **RRM2B** και **URB5** στο χρωμόσωμα 8 ενώ έχει αποδειχθεί πως μεταλλάξεις στο γονίδιο του επιδιορθωτικού ενζύμου **MSH3** μπορούν να οδηγήσουν σε αποσταθεροποίηση των CAG επαναλήψεων (McColgan and Tabrizi, 2018, *European Journal of Neurology*, 25: 24-34).

3.3.3.3. Οι νευροδιαβιβαστές στη HD

Έχουν παρατηρηθεί αρκετές αλλαγές στις συγκεντρώσεις διαφόρων νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο ασθενών με HD, που μπορεί να σχετίζονται σε ένα βαθμό με το θάνατο συγκεκριμένων κυτταρικών ομάδων (Pandey and Rajamma, 2018, *Journal of Genetics*, 97(3): 649-664).

Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί μείωση των επιπέδων του νευροδιαβιβαστή **GABA** στο ραβδωτό σώμα, τον ιππόκαμπο και το φλοιό στον εγκέφαλο ασθενών. Μείωση εντοπίζεται και στους υποδοχείς του GABA στα κύτταρα του ραβδωτού σώματος, αλλά όχι στο φλοιό (Pandey and Rajamma, 2018, *Journal of Genetics*, 97(3): 649-664).

Αντίθετα, η **ντοπαμίνη** φαίνεται να διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα και πολλές φορές είναι αυξημένη στο ραβδωτό σώμα, τον επικλινή πυρήνα και τη φαιά ουσία (Pandey and Rajamma, 2018, *Journal of Genetics*, 97(3): 649-664).

Αύξηση στα επίπεδά της παρουσιάζει και η **σεροτονίνη** στις περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού, των βασικών γαγγλίων και της ωχράς σφαίρας ενώ, τέλος, η **ακετυλοχολίνη** μειώνεται αισθητά στον κερκοφόρο πυρήνα, διατηρώντας σταθερά επίπεδα στο φλοιό (Pandey and Rajamma, 2018, *Journal of Genetics*, 97(3): 649-664).

3.3.3.4. Μιτοχόνδρια και HD

Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση της νόσου του Huntington δεν είναι ακόμα ξεκάθαροι, υπάρχουν αρκετά ευρήματα που συνηγορούν υπέρ της συμμετοχής των μιτοχονδρίων στην

παθογένεση της νόσου.

Η αυξημένη παραγωγή ROS από τα μιτοχόνδρια, οι βλάβες στο mtDNA και η μειωμένη λειτουργικότητα της αναπνευστικής αλυσίδας που παρατηρούνται στα κύτταρα του ραβδωτού σώματος των ασθενών, αποδεικνύουν την εμπλοκή της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας στην εμφάνιση του HD (Zheng *et al.*, 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329).

Η μιτοχονδριακή βλάβη που προκύπτει εξαιτίας του οξειδωτικού στρες, μπορεί να εξηγήσει τη μείωση των αντιγράφων mtDNA που παρατηρείται στα κύτταρα ασθενών με HD, σε σχέση με τα φυσιολογικά (Zheng *et al.*, 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329). Σύμφωνα με μελέτες, αυτό οφείλεται εν μέρει στη διαταραχή του δισουλφιδικού συστήματος μεταβίβασης (MDRS), ως αποτέλεσμα της έκφρασης της mHTT (Zheng *et al.*, 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329).

Εκτός του νευρικού συστήματος, μείωση στα αντίγραφα του mtDNA έχει παρατηρηθεί και σε περιφερικά κύτταρα ασθενών, όπως για παράδειγμα στα λευκοκύτταρα και φαίνεται να είναι ανάλογη του αριθμού των CAG επαναλήψεων στο γονίδιο της HTT. (Zheng *et al.*, 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329).

Είναι γνωστό πως τα μιτοχόνδρια συμμετέχουν στη ρύθμιση των ενδοκυττάρων επιπέδων του Ca^{2+} και η διατήρηση σταθερών συγκεντρώσεων Ca^{2+} είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση του κυττάρου. Η διαταραχή στην ομοιόσταση του Ca^{2+} μπορεί να προκαλέσει διάνοιξη των MPTP (πόροι που μεταβάλουν τη διαπερατότητα των μιτοχονδρίων), οδηγώντας σε διαταραχή των επιπέδων ATP στα μιτοχόνδρια και θάνατο των κυττάρων (Zheng *et al.*, 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329). Σύμφωνα με μελέτες, η mHTT εκτός των μεταβολών στα επίπεδα Ca^{2+} που μπορεί να προκαλέσει, αλληλεπιδρά και με την εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και προκαλεί άμεσα τη διάνοιξη των MPTP που συνοδεύεται από απελευθέρωση κυτοχρώματος c, καταλήγοντας στην απόπτωση. Η χορήγηση κυκλοσπορίνης A, ενός αναστολέα των MPTP, προλαμβάνει την απελευθέρωση του κυτοχρώματος c (Zheng *et al.*, 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329).

Η διαταραχή της ομοιόστασης του Ca^{2+} , συγχρόνως με τη διάνοιξη των MPTP, αυξάνει και τα επίπεδα της mtDNA βλάβης στα κύτταρα των ασθενών με HD. Έχει αποδειχθεί πως τα 17 πρώτα αμινοξέα και η περιοχή των επαναλήψεων γλουταμινικού της mHTT, είναι υπεύθυνα για τη βλάβη των μιτοχονδρίων, μέσω του μηχανισμού διατάραξης της ομοιόστασης Ca^{2+} (Zheng *et al.*, 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329). Τέλος, έχει φανεί πως η εξέλιξη της νόσου έχει ως αποτέλεσμα την διαταραχή της ακεραιότητας των μιτοχονδρίων και πιο συγκεκριμένα των αναδιπλώσεων, πιθανά λόγω του ολιγομερισμού της OPA1 (Zheng *et al.*, 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329).

Όλα τα παραπάνω αποτελούν παρατηρήσεις που προκύπτουν από πλήθος μελετών, σύμφωνα με τους

Zheng, Winderickx, Franssens και Liu και καταδεικνύουν τη συμμετοχή της απορρύθμισης της ομοιόσταση του Ca^{2+} και της διαταραχής των μιτοχονδρίων στην νόσο Huntington's.

Άλλες διαταραχές που παρατηρούνται σε ασθενείς με HD αφορούν σε μειωμένη μιτοφαγία και διαταραχές του πρωτεολυτικού συστήματος με αποτέλεσμα συσσώρευση παθολογικών μιτοχονδρίων στα νευρικά κύτταρα (Pandey and Rajamma, 2018, *Journal of Genetics*, 97(3): 649-664).

3.3.3.4.1. Οξειδωτικό στρες

Όπως και στις προηγούμενες νευροεκφυλιστικές παθήσεις που αναλύθηκαν, έτσι και στην περίπτωση του HD το οξειδωτικό στρες αποτελεί ίσως τον κύριο παράγοντα που οδηγεί στην εμφάνιση της νόσου και υπάρχει πλήθος στοιχείων που το αποδεικνύει.

Αρχικά, στο ραβδωτό σώμα και το φλοιό των ασθενών έχουν εντοπιστεί υψηλότερα επίπεδα της NOX, μιας πρωτεΐνης που οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής ROS (Zheng et al., 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329).

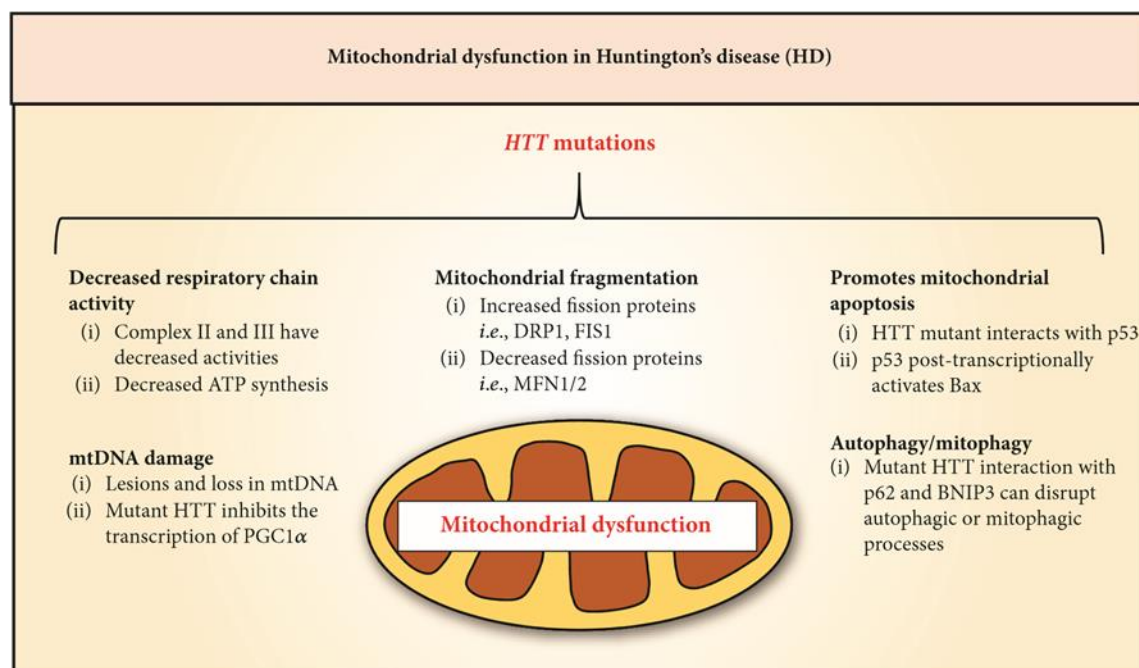
Επιπλέον, παρατηρείται αυξημένη οξείδωση πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων και μιτοχονδριακών ενζύμων, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της δραστηριότητάς τους και κυτταροτοξικότητα από ROS (Zheng et al., 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329). Για παράδειγμα, η οξείδωση της κινάσης της πυριδοξάλης οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της βιταμίνης B6, που συμμετέχει στη μετάδοση των νευρικών ώσεων στις συνάψεις (Zheng et al., 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329).

Τέλος, στο HD παρατηρείται μείωση στην έκφραση των αντιοξειδωτικών πρωτεϊνών όπως η Prx1 ενώ, αξίζει να αναφερθεί πως το οξειδωτικό στρες προκαλεί διαταραχές και στο rRNA, αναστέλλοντας έτσι τη σύνθεση πρωτεϊνών στα ριβοσώματα (Zheng et al., 2018, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11: 329).

Πίνακας 4. Οι κύριες, συνδεόμενες με το οξειδωτικό στρες, διαδικασίες στην παθογένεση της HD. (Zheng et al., 2018)

Processes and media-Model systems		Type of mHTT	Description and consequence	References
mtDNA damage	Mouse; Striatal immortalized neuronal cell	Human HTT exon1: 115–150Q; 111Q	mHTT increases mitochondria-generated ROS and decreases mtDNA abundance.	Yang et al. (2008) and Siddiqui et al. (2012)
mtDNA depletion	Mouse and human HD patient	Human HTT exon1: 144Q; ~160Q	mHTT results in a lower copy number of mtDNA and increases the vulnerability of the striatum.	Petersen et al. (2014) and Hering et al. (2015)
Ca ²⁺ imbalance	Rat cortical neuron	Truncated N-terminal HTT: 150Q	mHTT induces Ca ²⁺ leakage through the Ca ²⁺ channel RyR, further resulting in opening of the mPTP, which contributes to mitochondrial oxidative stress.	Suzuki et al. (2012)
p53	HEK293 cell; Mouse and human HD patient	Human HTT exon1 ^{+/-} proline-rich region: 103Q; N-terminal HTT: 86Q	p53 promotes expression of mHTT and mediates mHTT-induced mitochondrial dysfunction; the mHTT-p53 interaction suppresses transcription of p53-regulated genes.	Steffan et al. (2000) and Bae et al. (2005)
PGC-1 α	Mouse and striatal cell culture	Human HTT exon1 and Mouse HTT: 111Q	mHTT reduces PGC-1 α transcription and activity and suppresses downstream targets of PGC-1 α , such as ROS defense factors.	Chaturvedi et al. (2012)
Drp1	Human HD patient; Human mutant HTT; full-length mouse; rat cortical neuron	Human mutant HTT: full-length human mHTT: 97Q; Human HTT exon1: 46 and 97Q	mHTT interacts with Drp1, disrupting the balance of the mitochondrial fission–fusion processes.	Shirendeb et al. (2011a,b) and Song et al. (2011)
NOX	Human HD patient and mouse	Mouse HTT: 140Q	Higher levels of brain NOX activity are observed in HD, whereas NOX inhibitors reduce the ROS level and neuronal death.	Valencia et al. (2012)
Mitochondrial enzymes	Human HD patient and mouse	Human HTT exon1: 94Q	Mitochondrial enzymes are oxidatively modified, with decreased catalytic activity and energy deficiency in individuals with HD.	Sorolla et al. (2010)
Vitamin B6	Human HD patient and mouse	Human HTT exon1: 94Q	Oxidation of pyridoxal kinase and antiquitin 1 decreased the availability of active vitamin B6, leading to the disturbances of neurotransmitters.	Sorolla et al. (2010)
Kynurenine pathway	Yeast	Human HTT exon1 lacking proline-rich region: 103Q	mHTT induces cytotoxicity through the kynurenine pathway and its intermediate product QUIN, which triggers striatal neuronal death via a cascade of events, such as oxidative stress.	Giorgini et al. (2005), Stoy et al. (2005) and Jamwal et al. (2015)
Prx1	PC12 cell	Human HTT exon1: 103Q	mHTT affects expression of the antioxidant protein Prx1, disturbing the ROS clearance system.	dis-Pitts et al. (2012)
GPxs	Yeast	Human HTT exon1 lacking proline-rich region: 103Q	These antioxidant enzymes protect against ROS production and suppress mHTT toxicity.	Mason et al. (2013)

RQC	Yeast	Human HTT	RQC system regulates mHTT compartmentalization and nucleocytoplasmic translocation that is associated with polyQ cytotoxicity.	Yang et al. (2016) and Zheng et al. (2017)
		exon1 presence/absence of proline-rich region:		
		103Q		



Εικόνα 23. Οι διαταραχές των μιτοχονδρίων στην HD. (Huang *et al.*, 2019)

3.3.3.5. Η θεραπεία της νόσου HD

Όπως και στις περισσότερες νευροεκφυλιστικές παθήσεις, δυστυχώς δεν έχει εδραιωθεί κάποια συγκεκριμένη θεραπευτική αντιμετώπιση που να οδηγεί σε αναστολή της εξέλιξης της νόσου και η πλειοψηφία των φαρμακευτικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται στοχεύουν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στην, όσο το δυνατόν, μεγαλύτερη βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς.

Τα κύρια φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων στοχεύουν στη μείωση των επιπέδων της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο και είναι η **ρεσερπίνη**, η **τετραβεναζίνη**, οι **φαινοθειαζίδες** (π.χ. χλωροπρομαζίνη), οι **βουτυροφαινόνες** (π.χ. αλοπεριδόλη) και η **μεμαντίνη** (Pandey and Rajamma, 2018, *Journal of Genetics*, 97(3): 649-664).

Η **τετραβεναζίνη**, είναι ένας αναστολέας του μονοπατιού της ντοπαμίνης, αποκλείοντας τον μεταφορέα VMAT2. Έτσι μειώνεται η είσοδος της ντοπαμίνης στις συνάψεις που οδηγεί σε θάνατο των νευρικών κυττάρων και βελτιώνονται η χορεία και τα λοιπά κινητικά συμπτώματα (Kumar et al., 2020, *Brain Sciences*, 10(1): 43), (Pandey and Rajamma, 2018, *Journal of Genetics*, 97(3): 649-664).

Η **μεμαντίνη**, όπως έχουμε προαναφέρει, αποτελεί αναστολέα των NMDA υποδοχέων και όταν χορηγείται συνδυαστικά με ρισπεριδόνη παρατηρείται μείωση των κινητικών και ψυχωτικών συμπτωμάτων ενώ βελτιώνονται και οι γνωστικές λειτουργίες. Ωστόσο, η χορήγηση της απαιτεί προσοχή καθώς σε περίπτωση υπερδοσολογίας μπορεί να επιδεινωθούν τα συμπτώματα της νόσου (Kumar et al., 2020, *Brain Sciences*, 10(1): 43).

Σε κλινικές μελέτες, η χρήση **αλοπεριδόλης** ενώ δεν φάνηκε να βελτιώνει τα συμπτώματα της χορείας, συνδυαστικά με λίθιο ή placebo παρουσίασε βελτίωση στα συμπτώματα ευερεθιστότητας, θυμού και κατάθλιψης. Αντίθετα, ως μονοθεραπεία φάνηκε πως επιδείνωσε την καταθλιπτική διαταραχή των ασθενών (Pandey and Rajamma, 2018, *Journal of Genetics*, 97(3): 649-664).

Μια ακόμα ουσία που έδειξε βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων, συγκρινόμενη με placebo, σε κλινικές δοκιμές είναι η **πριδοπιδίνη**, ένας ανταγωνιστής των D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης. Απαιτείται όμως περισσότερη μελέτη προτού χρησιμοποιηθεί επίσημα στη θεραπεία της HD (Pandey and Rajamma, 2018, *Journal of Genetics*, 97(3): 649-664).

Τα κύρια φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης στους ασθενείς είναι

εκείνα της κατηγορίας των **SSRIs** , όπως η φλουοξετίνη (Pandey and Rajamma, 2018, *Journal of Genetics*, 97(3): 649-664).

Τα νευροπροστατευτικά φάρμακα έχουν ως στόχο την καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου. Μέχρι σήμερα, τα μόνα που έχουν δοκιμαστεί είναι το **συνένζυμο Q10**, το οποίο σε συνδυασμό με τη ραμασεμίδη φαίνεται να καθυστερεί σε ένα βαθμό την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς αρχικού σταδίου και τα **συμπληρώματα κρεατίνης**, που μειώνοντας το οξειδωτικό στρες ενδεχομένως να καθυστερούν τη νευροεκφύλιση (Pandey and Rajamma, 2018, *Journal of Genetics*, 97(3): 649-664).

Μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που έχει μελετηθεί αφορά τη στόχευση της δραστηριότητας των κασπασών και την πρωτεόλυση (Kumar et al., 2020, *Brain Sciences*, 10(1): 43). Ένα τέτοιο φάρμακο είναι η **μινοκυκλίνη**, ένα ανάλογο της τετρακυκλίνης που αναστέλλει την έκφραση των κασπασών 3 και 9 και παρουσιάζει νευροπροστατευτικό προφίλ ενώ ταυτόχρονα φαίνεται να βελτιώνει την κλινική εικόνα των ασθενών και την ένταση των ψυχιατρικών συμπτωμάτων (Kumar et al., 2020, *Brain Sciences*, 10(1): 43).

Η στόχευση της συσσωρευμένης mHTT και η προσπάθεια κάθαρσης της αποτελεί μια ακόμα θεραπευτική επιλογή. Έχει βρεθεί πως μια χρωστική ουσία, το **κόκκινο του Κογκό**, συμβάλλει στον κατακερματισμό της mHTT ενώ συγχρόνως αυξάνει την παραγωγή της φυσιολογικής πρωτεΐνης, βελτιώνοντας τα κινητικά συμπτώματα των ασθενών (Kumar et al., 2020, *Brain Sciences*, 10(1): 43). Πιο συγκεκριμένα, οδηγεί σε κάθαρση των polyQ επαναλήψεων, αναστέλλει το σχηματισμό ολιγομερών πολυγλουταμίνης, μειώνει τη δραστηριότητα των κασπασών και αυξάνει την παραγωγή ATP (Kumar et al., 2020, *Brain Sciences*, 10(1): 43).

Στην ίδια κατηγορία ανήκει και η **τρεχαλόζη**, ένα σάκχαρο, που αναστέλλει το σχηματισμό συσσωματωμάτων πρωτεΐνης και βελτιώνει τις κινητικές διαταραχές , χωρίς την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα ποντίκια (Kumar et al., 2020, *Brain Sciences*, 10(1): 43).

Τέλος, οι πιο πολλά υποσχόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις φαίνεται να είναι εκείνες που οδηγούν στη μείωση των επιπέδων της mHTT, στοχεύοντας είτε το RNA είτε το DNA του γονιδίου (Kumar et al., 2020, *Brain Sciences*, 10(1): 43).

Για τη μείωση των επιπέδων RNA έχουν χρησιμοποιηθεί τα αντινοσηματικά νουκλεοτίδια (antisense oligonucleotides, **ASOs**), τα παρεμβαλλόμενα μόρια RNA (**RNAi**) και οι **αναστολείς συναρμογής μικρών μορίων** (Kumar et al., 2020, *Brain Sciences*, 10(1): 43).

Τα ASOs καταλύουν την αποδόμηση του mRNA της mHTT από την RNAse H. Σε μοντέλα ζώων έχει αποδειχθεί πως μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα mRNA της παθολογικής πρωτεΐνης κατά 80% και πλέον χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές.

Τα RNAi, προσδένονται στο mRNA της mHTT και οδηγούν στην αποδόμηση του από την πρωτεάση Argonaute 2. Λόγω της ανάγκης απευθείας έγχυσης τους στο ραβδωτό σώμα, είναι αρκετά δύσκολη προσέγγιση και ακόμα βρίσκεται σε προκλινικό στάδιο (Kumar et al., 2020, *Brain Sciences*, 10(1): 43).

Για τη στόχευση του DNA της mHTT έχουν δοκιμαστεί οι **πρωτεΐνες ψευδαργύρου (zinc finger proteins)** και η **CRISPR-Cas9** (Kumar et al., 2020, *Brain Sciences*, 10(1): 43) .

Οι zinc finger proteins είναι πρωτεΐνες που προσδένονται στο DNA και στοχεύουν τις τρινουκλεοτιδικές αλληλουχίες CAG. Έχουν χρησιμοποιηθεί μόνο σε μοντέλα ζώων λόγω της έντονης ανοσοαπόκρισης που εμφανίζουν (Kumar et al., 2020, *Brain Sciences*, 10(1): 43).

Η CRISPR-Cas9 αποτελεί σημαντικό εργαλείο γενωμικής επεξεργασίας. Σε πειραματικά μοντέλα ποντικού, έχει οδηγήσει σε μόνιμη απενεργοποίηση του παθολογικού HTT αλληλομόρφου και έχει χρησιμοποιηθεί και σε ινοβλάστες ασθενούς με HD (Kumar et al., 2020, *Brain Sciences*, 10(1): 43). Αν και τα αποτελέσματα του φαίνονται εντυπωσιακά, ακόμα βρίσκεται σε προκλινικό στάδιο καθώς απαιτείται περισσότερη μελέτη προτού ενταχθεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου (Kumar et al., 2020, *Brain Sciences*, 10(1): 43) .

3.3.4. Η αταξία του Friedreich (FRDA)

3.3.4.1. Γενικά στοιχεία περί FRDA

Πρόκειται για την πιο συχνά κληρονομούμενη αταξία, η οποία παρουσιάζει αυτοσωμικό υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας με συχνότητα εμφάνισης 1/40.000 άτομα (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606). Χαρακτηρίζεται από προοδευτικά εξελισσόμενη νωτιαία παρεγκεφαλιδική αταξία του κορμού και των άκρων που συνυπάρχει με μυοκαρδιοπάθεια, σκολίωση και σακχαρώδη διαβήτη (Abeti et al., 2016, *Cell Death and Disease*, 7(5): 22-37). Η συνήθης ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι 10-15 ετών και ο μέσος όρος ζωής είναι τα 36 έτη από την εκδήλωση των συμπτωμάτων, με κύρια αιτία θανάτου την μυοκαρδιοπάθεια (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606).

Η νόσος παρουσιάζει γενετική βάση και η κύρια αιτία της είναι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της **φραταξίνης (FXN)** που οδηγούν σε αύξηση του αριθμού των GAA τρινουκλεοτιδικών επαναλήψεων στο ιντρόνιο 1 του γονιδίου (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606).

Ενώ στο γενικό πληθυσμό ο αριθμός των επαναλήψεων δεν ξεπερνά τις 36, οι ασθενείς με FRDA παρουσιάζουν 56-1300 επαναλήψεις GAA (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606). Το 96% των ασθενών είναι ομοζυγώτες μιας μετάλλαξης στο γονίδιο FXN ενώ το 4%

είναι σύνθετοι ετεροζυγώτες, δηλαδή φέρουν μια μετάλλαξη στο ένα αλληλόμορφο και μια άλλη μετάλλαξη στο δεύτερο αλληλόμορφο του γονιδίου (*Delatycki and Bidichandani, 2019, Neurobiology of Disease, 132: 104606*). Τονίζεται πως, όπως και στη νόσο του Huntington, η ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων είναι αντιστρόφως ανάλογη του αριθμού των τρινουκλεοτιδικών επαναλήψεων.

Οι κύριες περιοχές του νευρικού συστήματος που επηρεάζονται στη νόσο είναι τα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας, οι οδοντωτοί πυρήνες της παρεγκεφαλίδας, η πυραμιδική οδός, οι οπίσθιες στήλες και τα νωτιοπαρεγκεφαλικά δεμάτια (*Delatycki and Bidichandani, 2019, Neurobiology of Disease, 132: 104606*).

Τα βασικά ευρήματα που προκύπτουν από MRI εγκεφάλου ασθενών είναι η απώλεια φαιάς και λευκής ουσίας στους πυρήνες της παρεγκεφαλίδας και στο εγκεφαλικό στέλεχος σε συνδυασμό με την ατροφία στα άνω σκέλη της παρεγκεφαλίδας (*Cook and Giunti, 2017, British Medical Bulletin, 124: 19-34*).

Η επέκταση των GAA επαναλήψεων παρουσιάζει αστάθεια κατά τη μείωση και τη μίτωση (*Delatycki and Bidichandani, 2019, Neurobiology of Disease, 132: 104606*). Όταν η μετάλλαξη κληρονομείται από τον πατέρα, ο αριθμός των επαναλήψεων είναι συνήθως μικρότερος στον απόγονο. Αντίθετα, όταν κληρονομείται από τη μητέρα το μήκος των επαναλήψεων μπορεί να είναι είτε μικρότερο είτε μεγαλύτερο στους απογόνους (*Delatycki and Bidichandani, 2019, Neurobiology of Disease, 132: 104606*).

3.3.4.2. Η φραταξίνη

3.3.4.2.1. Η φυσιολογική φραταξίνη

Η **φραταξίνη** είναι μια πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το DNA του πυρήνα και αφού παραχθεί στο κυτταρόπλασμα μεταφέρεται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη (*Cook and Giunti, 2017, British Medical Bulletin, 124: 19-34*).

Η πρόδρομη μορφή της πρωτεΐνης αποτελείται από 210 αμινοξέα και η ώριμη μορφή, που προκύπτει μετά από διπλή επεξεργασία, από 130 (*Delatycki and Bidichandani, 2019, Neurobiology of Disease, 132: 104606*). Εκφράζεται κυρίως στα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας, στο νωτιαίο μυελό, στους οδοντωτούς πυρήνες, στο φλοιό, στο πάγκρεας, στην καρδιά, στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες (*Delatycki and Bidichandani, 2019, Neurobiology of Disease, 132: 104606*).

Η φραταξίνη είναι αναγκαία για την επιβίωση του οργανισμού και αυτό αποδεικνύεται από το γεγονός ότι δεν έχει παρατηρηθεί σε κανέναν ασθενή με FRDA παντελής έλλειψη της πρωτεΐνης (*Delatycki and Bidichandani, 2019, Neurobiology of Disease, 132: 104606*). Αρχικά, είναι απαραίτητη για το μεταβολισμό και την μετακίνηση του σιδήρου καθώς και για το σχηματισμό των Fe-S συμπλόκων στα

μιτοχόνδρια. Επιπλέον, συμμετέχει στη βιογένεση των μιτοχονδρίων, στη ρύθμιση της απόπτωσης και στη βιοσύνθεση της αίμης ενώ ελέγχει και την αντιοξειδωτική άμυνα των κυττάρων (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606).

3.3.4.2.2. Η αύξηση των GAA επαναλήψεων στη φραταξίνη

Η αύξηση των GAA τρινουκλεοτιδικών επαναλήψεων οδηγεί σε μειωμένη ποσότητα των φυσιολογικών μεταγράφων FXN και, κατ' επέκταση, σε χαμηλότερα επίπεδα της πρωτεΐνης. Αυτό προκαλείται από διάφορους μηχανισμούς που, όλοι μαζί καταλήγουν σε ένα συνδυασμό ανεπαρκούς μεταγραφικής έναρξης και επιμήκυνσης (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606).

Πιο αναλυτικά, η επέκταση των επαναλήψεων προκαλεί το σχηματισμό μη-κανονικών δομών DNA και συγκεκριμένα μιας R-θηλειάς, η οποία οδηγεί στην παραγωγή ενός αντινοσηματικού μεταγράφου στην ίδια περιοχή με το φυσιολογικό (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606).

Εκτός αυτού, οι υπεράριθμες GAA επαναλήψεις έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή της δομής της χρωματίνης σε ετεροχρωματίνη στην περιοχή του υποκινητή, που συνδυαστικά με την αποακετυλίωση των ιστονών (H3K9, H3K4, H4K5) και την υπερμεθυλίωση του DNA καταλήγουν σε αδρανοποίηση του υποκινητή και αδυναμία της RNA- πολυμεράσης II να ξεκινήσει τη μεταγραφή, οδηγώντας σε επιγενετική αποσιώπηση του γονιδίου (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606). Εικάζεται πως η παρουσία της R-θηλειάς είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία της ετεροχρωματίνης και την αναστολή της δράσης της πολυμεράσης (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606).

Στους ομοζυγώτες που φέρουν περισσότερες από 400 επαναλήψεις GAA στα αλληλόμορφα τους, παρατηρείται επάρκεια πρωτεΐνης μικρότερη του 10% της φυσιολογικής (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606). Στη μειοψηφία των ομοζυγωτών και στους διπλούς ετεροζυγώτες που φέρουν έστω και ένα αλληλόμορφο με επαναλήψεις λιγότερες από 400, το ποσοστό της λειτουργικής πρωτεΐνης ανέρχεται στο 10-30% της φυσιολογικής (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606). Τέλος, οι απλοί ετεροζυγώτες όπως είναι αναμενόμενο, εκφράζουν τη μισή, τουλάχιστον, ποσότητα της πρωτεΐνης και είναι ασυμπτωματικοί.

Η ανεπάρκεια της φραταξίνης έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεση των Fe-S συμπλόκων, τη διαταραχή της δυναμικής των μιτοχονδρίων και της κινητικότητάς τους, την αύξηση της μιτοφαγικής δραστηριότητας ενώ έχει επιπτώσεις και στην ομοιόσταση του ασβεστίου και στο μεταβολισμό των λιπιδίων (Cook and Giunti, 2017, *British Medical Bulletin*, 124: 19-34).

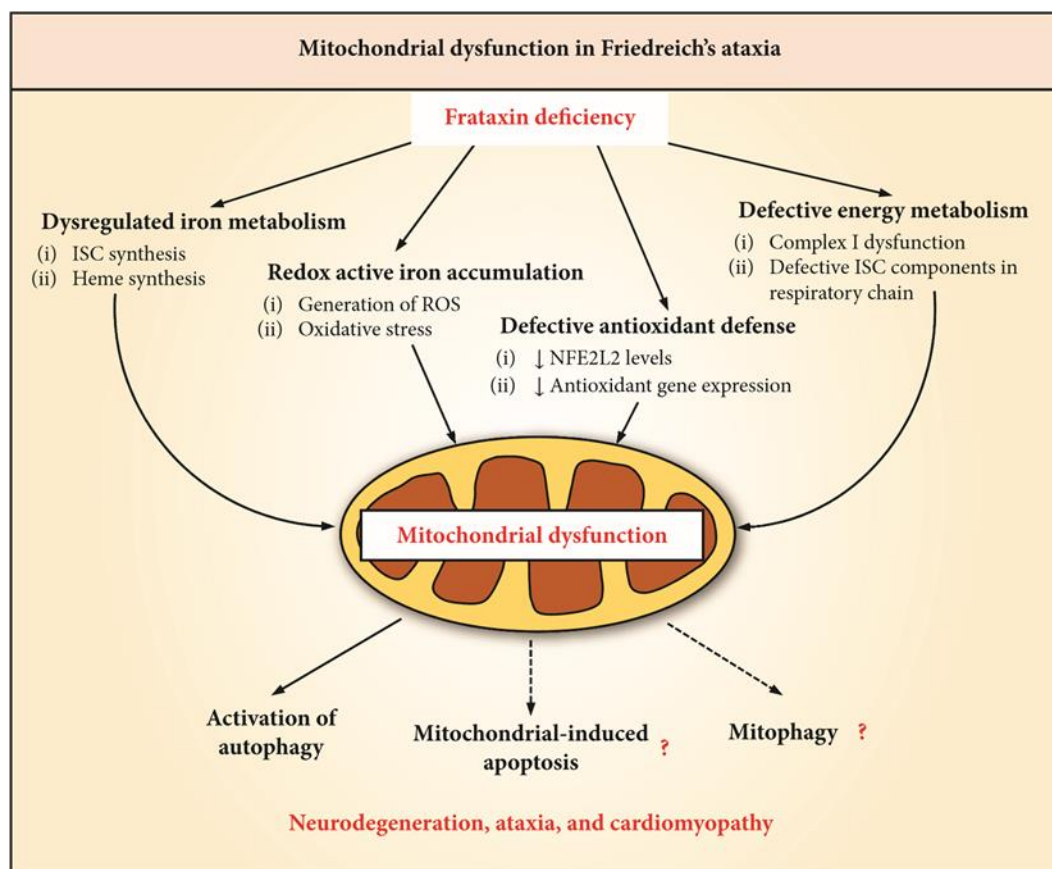
3.3.4.3. Η ανεπάρκεια της φραταξίνης και η διαταραχή των μιτοχονδρίων

Η πρώτη διαταραχή που παρατηρείται από την έλλειψη FXN είναι η μειωμένη ικανότητα βιοσύνθεσης των Fe-S συμπλόκων και η επακόλουθη συσσώρευση ιόντων σιδήρου στα μιτοχόνδρια (*Cook and Giunti, 2017, British Medical Bulletin, 124: 19-34*).

Σύμφωνα με τους Cook και Giunti, η ανεπάρκεια της φραταξίνης έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή σύνθεσης των Fe-S συμπλόκων, τα οποία συμμετέχουν στην οξειδωτική φωσφορυλίωση και στη λειτουργία των συμπλεγμάτων I, II και III της αναπνευστικής αλυσίδας. Η μειωμένη βιοσύνθεση των Fe-S συμπλόκων οδηγεί σε ενεργοποίηση της πρωτεΐνης IRP1, η οποία μέσω σύνδεσης με τα IRE (iron-responsive elements), προσλαμβάνει ιόντα σιδήρου και τα μεταφέρει στα μιτοχόνδρια με σκοπό τη βιοσύνθεση των συμπλόκων. Ωστόσο, η έλλειψη FXN εμποδίζει τη σύνθεση τους με αποτέλεσμα τα ιόντα σιδήρου να παραμένουν αχρησιμοποίητα και να συσσωρεύονται στα μιτοχόνδρια. Αυτό έχει ως συνέπεια την οξείδωσή τους, που συνδυαστικά με την αναστολή λειτουργίας των συμπλεγμάτων της αναπνευστικής αλυσίδας, καταλήγουν σε αυξημένη παραγωγή ROS που οδηγεί σε μείωση της γλουταθειόνης, οξείδωση των λιπιδίων και τελικά στον κυτταρικό θάνατο (*Cook and Giunti, 2017, British Medical Bulletin, 124: 19-34*).

Η αύξηση του μιτοχονδριακού σιδήρου που παρατηρείται στη νόσο, δεν οφείλεται σε αυξημένη πρόσληψή του από τα μιτοχόνδρια αλλά σε μειωμένη ροή, δηλαδή σε διαταραχή της εξόδου των ιόντων από τα οργανίδια (*Lupoli et al., 2018, FEBS Letters, 592(5): 718-727*). Αξιοσημείωτο είναι, επίσης, πως η συνολική ποσότητα του Fe στο σώμα παραμένει φυσιολογική (*Lupoli et al., 2018, FEBS Letters, 592(5): 718-727*).

Σε μοντέλα ποντικών με FRDA, έχει βρεθεί αύξηση της οξείδωσης των πρωτεϊνών στο ΚΝΣ, μείωση των επιπέδων της ακονιτάσης (ένζυμο του κύκλου του Krebs), αύξηση των μιτοχονδριακών ROS που προκαλεί ελάττωση της γλουταθειόνης και αύξηση της οξείδωσης λιπιδίων, ενώ σε ανθρώπινες μελέτες έχει παρατηρηθεί ανεπάρκεια του Nrf2 (*Delatycki and Bidichandani, 2019, Neurobiology of Disease, 132: 104606*). Αξίζει να σημειωθεί πως η λειτουργία του συμπλέγματος II της αναπνευστικής αλυσίδας φαίνεται να είναι αυξημένη, πιθανά ως αντιροποιστικός παράγοντας στη μείωση του συμπλέγματος I (*Abeti et al., 2016, Cell Death and Disease, 7(5): 22-37*).



Εικόνα 24. Οι διαταραχές των μιτοχονδρίων στην FRDA. (Huang *et al.*, 2019)

3.3.4.4. Η θεραπεία της αταξίας του Friedreich

Ακόμα και σήμερα, δεν υπάρχει καμία εγκεκριμένη θεραπεία για την αταξία του Friedreich. Οι κύριες θεραπευτικές επιλογές περιορίζονται στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στην πρόληψη των επιπλοκών της νόσου.

Για παράδειγμα, η φυσικοθεραπεία και η λογοθεραπεία φαίνεται να ωφελούν τους ασθενείς με κινητικά προβλήματα και διαταραχές της ομιλίας, αντίστοιχα ενώ η τακτική παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας με ΗΚΓ και υπερηχογράφημα συμβάλει στην πρόληψη των καρδιακών επιπλοκών (Cook and Giunti, 2017, *British Medical Bulletin*, 124: 19-34).

Ωστόσο, η μεγαλύτερη πρόκληση είναι η ανακάλυψη αποτελεσματικών θεραπευτικών στρατηγικών, που θα τροποποιούν την πορεία της νόσου και θα στοχεύουν στην αύξηση των επιπέδων της φραταξίνης, καθώς ακόμα και μια μικρή αύξηση μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών (Zhang *et al.*, 2019, *Trends in Pharmacological Sciences*, 40(4): 229-233).

Σύμφωνα με τους Delatycki και Bidichandani, μια από τις βασικότερες προσεγγίσεις που έχει δοκιμαστεί είναι η επανενεργοποίηση του γονιδίου FXN, δηλαδή η αναστολή της αποσιώπησής του. Έχουν χρησιμοποιηθεί αναστολείς της αποακετυλίωσης των ιστονών (**HDAC**), όπως η νικοτιναμίδη και το HDAC-109, ολιγονουκλεοτίδια που διαταράσσουν τη δομή της R-θηλειάς και συνθετικοί μεταγραφικοί παράγοντες που ανατρέπουν την αναστολή της λειτουργίας της πολυμεράσης II (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606)

Εναλλακτικές προσεγγίσεις αφορούν την αύξηση της σταθερότητας του FXN μεταγράφου, την αφαίρεση των GAA επαναλήψεων και τη μείωση των επιπέδων του Fe στα μιτοχόνδρια (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606). Η αύξηση της βιοσύνθεσης των Fe-S συμπλόκων ενώ βελτιώνει τη μιτοχονδριακή λειτουργία, δεν φαίνεται να επηρεάζει τις υπόλοιπες διαταραχές που προκύπτουν από την ανεπάρκεια της φραταξίνης.

Η μειωμένη αντιοξειδωτική προστασία που παρατηρείται στη νόσο οδήγησε στη σκέψη πως η αύξηση των αντιοξειδωτικών ενζύμων θα ωφελούσε τους ασθενείς. Η χορήγηση **ιδεβενόνης**, ενός αντιοξειδωτικού, έδειξε μείωση της εμφάνισης καρδιοπάθειας χωρίς όμως να προλαμβάνει την εμφάνιση των υπόλοιπων συμπτωμάτων (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606). Άλλα αντιοξειδωτικά, όπως η **βιταμίνη E**, το **συνένζυμο Q10** καθώς και η **ομαβελοξολόνη** (ενεργοποιητής του Nrf2) ίσως επιφέρουν καλύτερα αποτελέσματα (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606)

Η έντονη φλεγμονώδης αντίδραση που παρουσιάζεται στους ασθενείς με FRDA, έκανε τους επιστήμονες να σκεφτούν πως η χορήγηση κορτικοστεροειδών ίσως βελτίωνε την κλινική τους εικόνα. Εντούτοις, η χορήγηση **μεθυλπρεδνιζολόνης** δεν επέφερε τα επιθυμητά αποτελέσματα (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606)

Η πιο πρωτοποριακή θεραπευτική προσέγγιση της νόσου στοχεύει στη συμπληρωματική παραγωγή της πρωτεΐνης FXN. Για την επίτευξη του στόχου αυτού, έχουν δοκιμαστεί σε πειραματόζωα η **θεραπεία αντικατάστασης πρωτεΐνης**, δηλαδή η απευθείας εισαγωγή της φραταξίνης στον οργανισμό και η **γονιδιακή θεραπεία**, στην περίπτωση της οποίας εισάγεται στα κύτταρα το φυσιολογικό FXN γονίδιο μέσω ειδικών φορέων (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606). Αν και η γονιδιακή θεραπεία θα μπορούσε να προσφέρει μόνιμη τροποποίηση της νόσου, στην κλινική πράξη εμφανίζει αρκετούς περιορισμούς και ο βασικότερος είναι η αδυναμία των φορέων να εισάγουν ταυτόχρονα το γονίδιο στο ΚΝΣ και στους περιφερικούς ιστούς που επηρεάζονται από τη νόσο (Delatycki and Bidichandani, 2019, *Neurobiology of Disease*, 132: 104606).

Τέλος, έχει αποδειχθεί πως η εξωγενής χορήγηση παραγόντων όπως η **ευθροποιητίνη**, η **ιντερφερόνη**-

γ, η **ρεσβερατρόλη** κ.α. μπορούν να αυξήσουν την παραγωγή φραταξίνης χωρίς την ανάγκη ενίσχυσης των επιπέδων του φυσιολογικού μεταγράφου, αλλά η αύξηση αυτή είναι ανεπαρκής (*Delatycki and Bidichandani, 2019, Neurobiology of Disease, 132: 104606*).

Συνοψίζοντας, η ανακάλυψη των επιπτώσεων της αύξησης των GAA επαναλήψεων στο FXN γονίδιο, έχει συμβάλλει στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου και στη μελέτη των θεραπευτικών επιλογών. Η αισιοδοξία των ειδικών πηγάζει από τα ευρήματα πως στο άμεσο μέλλον θα έχει σχεδιαστεί η κατάλληλη θεραπεία που δε θα στοχεύει μόνο στην καθυστέρηση αλλά και στην αναστροφή των περισσότερων συμπτωμάτων και, ιδανικά, στην πρόληψη της εκδήλωσης της νόσου (*Delatycki and Bidichandani, 2019, Neurobiology of Disease, 132: 104606*) (*Zhang et al., 2019, Trends in Pharmacological Sciences, 40(4): 229-233*).

3.3.5. Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση (ALS)

3.3.5.1. Γενικά στοιχεία περί ALS

Πρόκειται για μια θανατηφόρο νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από προοδευτική, επιλεκτική εκφύλιση των ανώτερων και κατώτερων κινητικών νευρώνων, οδηγώντας σε μυϊκή ατροφία, βαθμιαία παράλυση και τελικά στον θάνατο, ο οποίος συνήθως οφείλεται σε αναπνευστική ανεπάρκεια (*Vandoorne et al., 2018, Acta Neuropathologica, 135: 489-509*) (*Smith et al., 2019, Neuroscience Letters, 710: 132933*).

Εμφανίζεται με συχνότητα 4-6/ 100.000 άτομα και η συνήθης ηλικία εκδήλωσης της νόσου είναι από 55 έως 65 ετών. Το προσδόκιμο επιβίωσης δεν ξεπερνά τα 2-3 έτη μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων και μόνο το 25% των ασθενών αγγίζει την 5ετή επιβίωση (*Smith et al., 2019, Neuroscience Letters, 710: 132933*).

Αν και στο 90% των περιπτώσεων, η ALS εμφανίζεται σποραδικά, στο 10% των ασθενών υπάρχει σαφής κληρονόμηση (οικογενές ALS), συνήθως αυτοσωμική επικρατής και σχετίζεται με μικρότερη ηλικία εκδήλωσης της νόσου (*Smith et al., 2019, Neuroscience Letters, 710: 132933*).

Αναφορικά με το γενετικό υπόβαθρο της νόσου, έχουν βρεθεί τουλάχιστον 20 γονίδια, μεταλλάξεις στα οποία σχετίζονται με την εμφάνιση της στο 60% των οικογενών και στο 11% των σποραδικών περιπτώσεων (*Smith et al., 2019, Neuroscience Letters, 710: 132933*). Οι κύριες μεταλλάξεις αφορούν τα γονίδια **SOD1** (20% οικογενούς, 2% σποραδικού ALS), **TARDBP** που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη TDP-43 (5% οικογενούς, 1% σποραδικού), **FUS** (5% οικογενούς, 1% σποραδικού) και **VCP** (1-2% οικογενούς, 1% σποραδικού) (*Taylor et al., 2016, Nature, 539(7628): 197-206*). Η πιο συχνή αιτία εμφάνισης της νόσου είναι η επέκταση της τρινουκλεοτιδικής επανάληψης GGGGCC στο γονίδιο

C9orf72 και ευθύνεται για το 25% των οικογενών και το 10% των σποραδικών περιπτώσεων ALS (Taylor et al., 2016, *Nature*, 539(7628): 197-206).

Οι κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην νευροεκφύλιση του ALS είναι η τοξικότητα του RNA, η εξωτοξικότητα, οι διαταραχές πρωτεόστασης, το οξειδωτικό στρες, η ανεπαρκής αξονική μετακίνηση και η μιτοχονδριακή βλάβη (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

3.3.5.2. Μιτοχόνδρια και ALS

Πολλά από τα γονίδια που εμπλέκονται στην παθογένεση του ALS διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στις μιτοχονδριακές λειτουργίες, με αποτέλεσμα μεταλλάξεις σε αυτά να οδηγούν σε διαταραχές των μιτοχονδρίων (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Οι κύριες βλάβες που εμφανίζονται στα μιτοχόνδρια των ασθενών με ALS σχετίζονται με αύξηση των ROS, μείωση της OXPHOS, διαταραχή της ροής του Ca²⁺ και διαταραχή των δυναμικών λειτουργιών των μιτοχονδρίων (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

3.3.5.2.1. Διαταραχή της δομής των μιτοχονδρίων

Μια από τις πρώτες αλλαγές που παρατηρήθηκαν στους κινητικούς νευρώνες των ασθενών με ALS ήταν αυτή της αρχιτεκτονικής των μιτοχονδρίων και πιο συγκεκριμένα η συσσώρευση κατακερματισμένων και διογκωμένων μιτοχονδρίων σε αυτούς (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Η μετάλλαξη **SOD1 G93A** έχει συσχετιστεί με επιμήκυνση και αλλαγή του σχήματος των μιτοχονδρίων σε σφαιρικό, ενώ η μετάλλαξη **FUS R521G** και **R521H** οδηγεί σε μειωμένο μιτοχονδριακό μήκος (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Η **FUS P525L** μετάλλαξη, που προκαλεί μια νεανική μορφή ALS, επίσης οδηγεί σε αλλαγή της δομής των μιτοχονδρίων (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Η έκφραση της **TDP-43** έχει ως αποτέλεσμα συσσώρευση κατεστραμμένων μιτοχονδρίων στους κινητικούς νευρώνες ενώ, δίκτυο κατακερματισμένων μιτοχονδρίων παρατηρείται και στους ινοβλάστες ασθενών με επέκταση των εξανουκλεοτιδικών επαναλήψεων στο **C9orf72** (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Τέλος, οι μεταλλάξεις της μιτοχονδριακής πρωτεΐνης **CHCHD10** που παρατηρείται στο ALS και προκαλεί διαταραχή στη δομή των μιτοχονδρίων, υποδεικνύει τη συμμετοχή των αλλαγών της μιτοχονδριακής αρχιτεκτονικής στην εμφάνιση της νόσου. (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Επειδή το μιτοχονδριακό δίκτυο φαίνεται επηρεασμένο σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις ALS, πιθανολογείται πως οι δομικές αλλαγές των μιτοχονδρίων αποτελούν μια από τις αιτίες της νευροεκφύλισης στη νόσο και όχι συνέπεια αυτής (*Smith et al., 2019, Neuroscience Letters, 710: 132933*).

3.3.5.2.2. Πρωτεΐνες ALS και μιτοχόνδρια

Έχει αποδειχθεί πως οι πρωτεΐνες που σχετίζονται με το ALS αλληλεπιδρούν με πολλές πρωτεΐνες των μιτοχονδρίων και οδηγούν στις μιτοχονδριακές βλάβες που παρατηρούνται στη νόσο.

Η μεταλλαγμένη SOD1 πρωτεΐνη συσσωρεύεται στον διαμεμβρανικό χώρο των μιτοχονδρίων και προκαλεί μείωση της δραστηριότητας των συμπλεγμάτων της αναπνευστικής αλυσίδας, μείωση της παραγωγής ATP και ενεργοποίηση της απόπτωσης, μέσω αλληλεπίδρασης με τις Bcl-2 πρωτεΐνες (*Smith et al., 2019, Neuroscience Letters, 710: 132933*).

Η TDP-43, προσδένεται στα mRNA των υπομονάδων ND3 και ND6 του συμπλέγματος I και αναστέλλει τη μετάφρασή τους, με αποτέλεσμα διαταραχή του συμπλέγματος (*Smith et al., 2019, Neuroscience Letters, 710: 132933*).

Η παθολογική FUS πρωτεΐνη, αλληλεπιδρώντας με την πρωτεΐνη HSP60, εισέρχεται στα μιτοχόνδρια όπου αυξάνει την παραγωγή ROS και μειώνει την παραγωγή ενέργειας (*Smith et al., 2019, Neuroscience Letters, 710: 132933*).

Τέλος, έχει βρεθεί πως και η C9orf72 αλληλεπιδρά με μιτοχονδριακές πρωτεΐνες όπως η TIMM50 και η VDAC3, χωρίς ωστόσο να γνωρίζουμε ακριβώς τη δράση της στα μιτοχόνδρια (*Smith et al., 2019, Neuroscience Letters, 710: 132933*).

ALS	locus	Gene	Protein	Potential consequence of mutation on mitochondrial function
ALS	1	SOD1	Cu,Zn superoxide dismutase 1	Mutant protein aggregates in IMS; decreased ATP generation; increased cellular ROS and ROS induced cellular damage; imbalance in calcium homeostasis; induction of apoptosis via VDAC inhibition and Bcl-2 binding; disrupted mitochondrial architecture; impaired mitochondrial network dynamics and axonal transport; impaired mitochondrial clearance by mitophagy; disrupted ER-mitochondria contacts
ALS	2	ALS2	Alsin	Reduced autophagosome formation and decreased mitophagy
ALS	6	FUS	RNA-binding protein FUS	Decreased ATP generation; increased ROS levels; loss of calcium homeostasis and disruption of ER-mitochondria contacts; reduced mitophagy-related gene expression; disrupted mitochondrial architecture; impaired mitochondrial transport via disrupted kinesin gene expression
ALS	8	VAPB	Vesicle-associated membrane protein-associated protein B	Impaired calcium homeostasis; decreased anterograde axonal transport; disrupted ER-mitochondria contacts
ALS	10	TARDBP	TARDNA-binding protein 43	TDP-43 aggregates in mitochondria and disrupts mtDNA transcription; decreased ATP generation; impaired calcium homeostasis and disrupted ER-mitochondria contacts; disrupted mitochondrial architecture; altered mitochondrial network dynamics and impaired mitochondrial axonal transport; reduced mitophagy related gene expression; impaired mitochondrial clearance by mitophagy
ALS	12	OPTN	Optineurin	Reduced mitochondrial clearance by mitophagy
ALS	14	VCP	Valosin-containing protein	Decreased ATP levels; mitochondrial uncoupling; reduced mitochondrial clearance by mitophagy
ALS	16	SIGMAR1	Sigma non-opioid intracellular receptor 1	Reduced ATP generation; disrupted ER-mitochondria contacts; dysregulated calcium homeostasis; reduced axonal transport
ALS-FTD1		C9orf72	Chromosome 9 open reading frame 72	DPR proteins interact with mitochondrial ribosomal proteins; altered MMP; increased cellular ROS levels; poly(GR) DPR induced oxidative stress; impaired autophagy; disrupted mitochondrial architecture and altered mitochondrial network dynamics
ALS-FTD2		CHCHD10	Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 10	Disrupted mitochondrial architecture; decreased electron transport chain activity
ALS		SQSTM1	p62/Sequestosome 1	Reduced mitochondrial clearance by mitophagy; reduced MMP

Πίνακας 5. Οι επιπτώσεις των ALS γονιδίων στη λειτουργία των μιτοχονδρίων. (*Smith et al., 2019*)

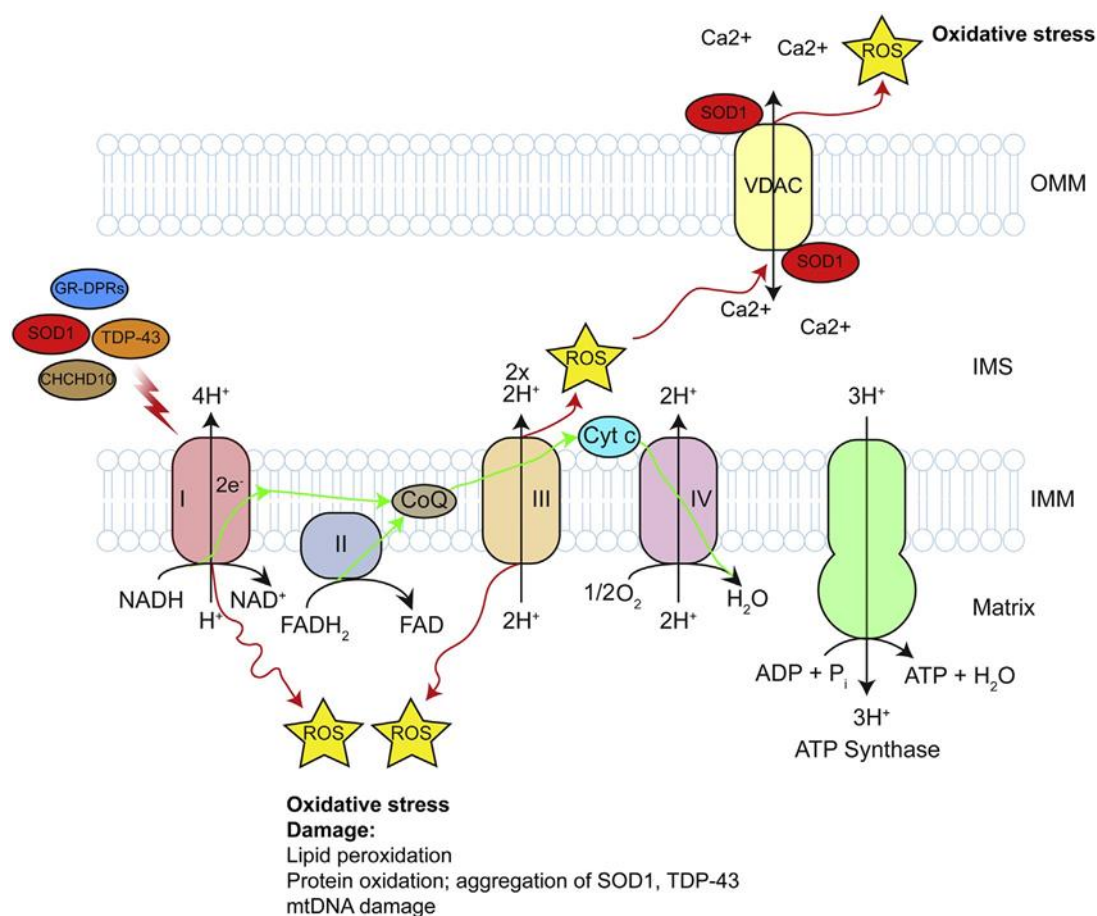
3.3.5.2.3. Διαταραχή της αναπνευστικής αλυσίδας

Η μείωση της λειτουργίας των συμπλεγμάτων της αναπνευστικής αλυσίδας και η επακόλουθη μείωση της παραγόμενης ATP, αποτελούν σταθερό εύρημα στο ALS (*Smith et al., 2019, Neuroscience Letters, 710: 132933*).

Στο σποραδικό ALS παρατηρείται διαταραχή όλων των συμπλεγμάτων της ETC στους κινητικούς νευρώνες του νωτιαίου μυελού (I+III, II+III, IV) που οδηγεί σε μείωση του ρυθμού της OXPHOS και σε διαταραχή της παραγωγής ATP από τα μιτοχόνδρια. Εκτός αυτού, διαταραχή των συμπλόκων παρατηρείται και στους σκελετικούς μύες (I, IV), στα λεμφοκύτταρα (I) και στους ινοβλάστες (*Smith et al., 2019, Neuroscience Letters, 710: 132933*).

Τα ίδια ευρήματα χαρακτηρίζουν και τις οικογενείς μορφές ALS, στις οποίες οι μεταλλάξεις των SOD1, FUS και TARDBP οδηγούν σε μείωση του μεμβρανικού δυναμικού των μιτοχονδρίων, μείωση της δραστηριότητας του συμπλόκου I, διαταραχή της κατανάλωσης οξυγόνου και πτώση των επιπέδων ATP. Τονίζεται πως, τα γεγονότα αυτά παρατηρούνται αρκετά πριν την εκδήλωση της νόσου (*Smith et al., 2019, Neuroscience Letters, 710: 132933*).

Τέλος, έχει αποδειχθεί πως ο μειωμένος καταβολισμός της γλυκόζης, όπως φαίνεται από τη μειωμένη πρόσληψή της, τη μειωμένη έκφραση των ενζύμων της γλυκόλυσης και την αύξηση του γλυκογόνου, οδηγεί σε διαταραχή των κυττάρων της γλοίας, τα οποία αδυνατούν να παράσχουν στους νευρώνες τα απαραίτητα υποστρώματα με αποτέλεσμα διαταραχή της λειτουργίας της ETC και πτώση των επιπέδων ATP (*Vandoorne et al., 2018, Acta Neuropathologica, 135: 489-509*).



Εικόνα 25. Οι διαταραχές της αναπνευστικής αλυσίδας, της παραγωγής ATP και το οξειδωτικό στρες. (Smith et al., 2019)

3.3.5.2.4. Οξειδωτικό στρες

Στους ασθενείς με ALS έχει βρεθεί αύξηση των δεικτών ROS στα υγρά και στους νευρικούς ιστούς (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Στις περιπτώσεις που οφείλονται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο SOD1 ή σε αύξηση των επαναλήψεων G4C2 στο C9orf72, παρατηρείται συγχρόνως αύξηση των ελευθέρων ριζών και στα λεμφοκύτταρα και στους ινοβλάστες. (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933). Αντίθετα, στις TDP43 μεταλλάξεις καθώς και στις σποραδικές μορφές, τα επίπεδα των ROS στα λεμφοκύτταρα και τους ινοβλάστες είναι φυσιολογικά (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Οι μεταλλάξεις του SOD1 γονιδίου οδηγούν σε οξειδωτική βλάβη σε DNA, mRNA, πρωτεΐνες και λιπίδια. Η οξείδωση του mRNA προηγείται της εκφύλισης των κινητικών νευρώνων και έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη έκφραση πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που συμμετέχουν στα σύμπλοκα της ETC και στη σύνθεση ATP (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Το οξειδωτικό στρες που προκύπτει από τη δράση της μεταλλαγμένης SOD1 προκαλεί συσσώρευση της πρωτεΐνης, η οποία οδηγεί σε διαταραχή των μιτοχονδρίων (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933). Προκύπτει, δηλαδή, ένας φαύλος κύκλος όπου το οξειδωτικό στρες και η μιτοχονδριακή βλάβη που προκαλούνται από τη συσσώρευση της SOD1, οδηγούν σε ακόμα μεγαλύτερη διαταραχή της ίδιας πρωτεΐνης που καταλήγει σε επιδείνωση της μιτοχονδριακής βλάβης (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933). Παρόμοια αποτελέσματα φαίνεται να έχουν και οι μεταλλάξεις στις TDP-43 και FUS.

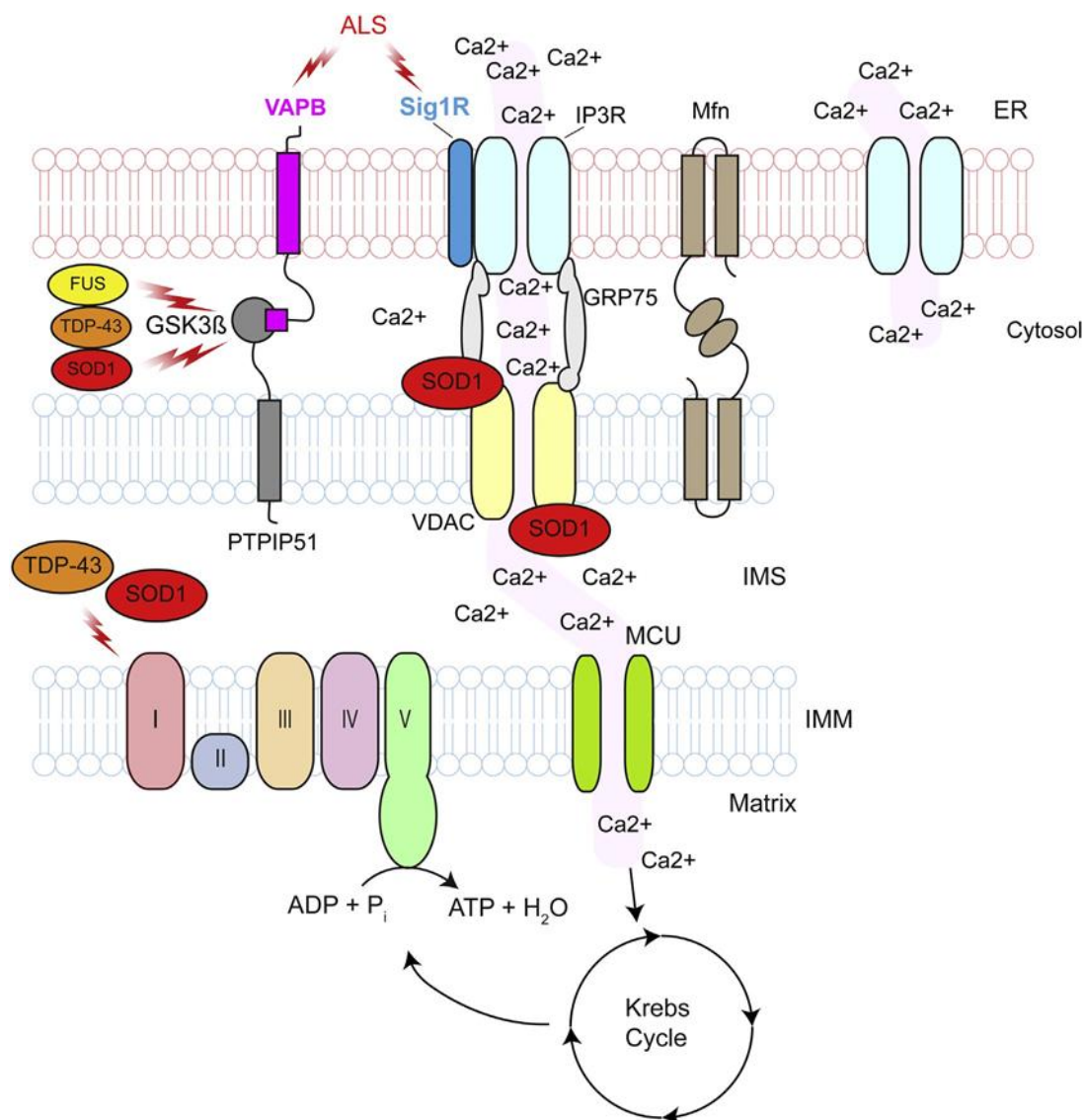
3.3.5.2.5. Οι διαταραχές της ομοιόστασης του ασβεστίου

Οι μεταβολές στα φυσιολογικά επίπεδα του Ca^{2+} στους κινητικούς νευρώνες, είναι μια από πρώτες διαταραχές που παρατηρούνται νωρίς κατά την εξέλιξη της νόσου και οδηγούν σε θάνατο των κινητικών νευρώνων (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Μια από τις κυριότερες αιτίες αυτού, είναι η διαταραχή της επικοινωνίας μεταξύ ενδοπλασματικού δικτύου και μιτοχονδρίων (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933). Όπως ήδη γνωρίζουμε, ένας αρκετά μεγάλος αριθμός μιτοχονδρίων βρίσκεται σε επαφή με το ΕΔ μέσω ειδικών θέσεων επικοινωνίας, που ονομάζονται MAMs και επιτρέπουν την ανταλλαγή ιόντων Ca^{2+} ανάμεσα στα οργανίδια. Έχει βρεθεί πως οι μεταλλάξεις στα γονίδια της FUS και της TDP-43, έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της επικοινωνίας ΕΔ- μιτοχονδρίων που οδηγεί σε μειωμένη πρόσληψη Ca^{2+} από τα μιτοχόνδρια και αύξηση των επιπέδων του στο κυτοσόλιο (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Οι κινητικοί νευρώνες είναι πολύ ευαίσθητοι στις μεταβολές της ομοιόστασης του Ca^{2+} που προκύπτουν από διαταραχές της επικοινωνίας ΕΔ- μιτοχονδρίων για τους εξής λόγους. Πρώτον, εκφράζουν μεγάλο αριθμό υποδοχέων AMPA στις μετασυναπτικές τους σχισμές και η αύξηση της ροής του ασβεστίου μπορεί να τους επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό. Επιπλέον, εμφανίζουν μικρή αποθηκευτική ικανότητα Ca^{2+} και έτσι, εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τις αποθήκες των μιτοχονδρίων (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

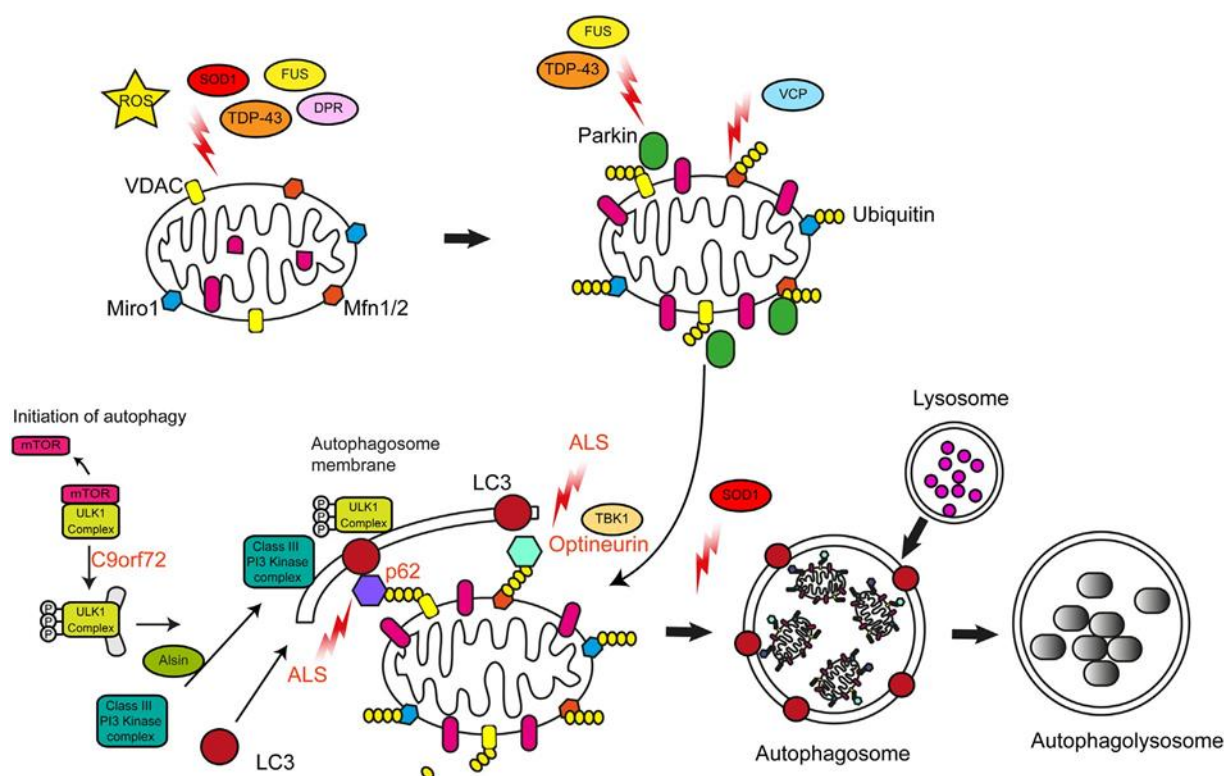
Η μειωμένη παραγωγή ATP που σχετίζεται με τη διαταραχή των επιπέδων Ca^{2+} , εκτός της μιτοχονδριακής λειτουργίας επηρεάζει και την αξονική μετακίνηση των μιτοχονδρίων ενώ, ταυτόχρονα, ενισχύει την απόπτωση (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).



Εικόνα 26. Η διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου. (Smith et al., 2019)

3.3.5.2.6. Διαταραχή της μιτοφαγίας

Η ενεργοποίηση της αποπτωτικής δραστηριότητας είναι ένα ακόμα γεγονός που σχετίζεται με την ALS. Έχειδειχθεί πως οι μεταλλάξεις στο SOD1 γονίδιο έχουν ως αποτέλεσμα την πρόσδεση της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης στη Bcl-2 μέσω του BHC3 (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933). Το σύμπλοκο SOD1- Bcl-2 μειώνει τη διαπερατότητα των μιτοχονδρίων σε ADP και προκαλεί υπερπόλωση των οργανιδίων, καταλήγοντας στην ενεργοποίηση της μιτοφαγίας. Συμπερασματικά, μέσω της αλληλεπίδρασης αυτής ενισχύεται η λειτουργία της Bcl-2 ως προαποπτωτικός παράγοντας (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).



Εικόνα 27. Οι διαταραχές της μιτοφαγίας. (Smith et al., 2019)

3.3.5.2.7. Διαταραχή της δυναμικής των μιτοχονδρίων

Η διαταραχή των διαδικασιών της σύντηξης και του διαχωρισμού των μιτοχονδρίων, θεωρείται ένας πιθανός αιτιολογικός παράγοντας της νόσου (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Οι μεταλλάξεις του γονιδίου SOD1 έχουν συσχετιστεί με κατακερματισμό του μιτοχονδριακού δικτύου μέσω ενίσχυσης του μιτοχονδριακού διαχωρισμού και αναστολής της σύντηξης, όπως προκύπτει από τα ευρήματα μειωμένης έκφρασης των γονιδίων OPA1 και MFN1 και 2, συνδυαστικά με την αύξηση του DRP1 (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

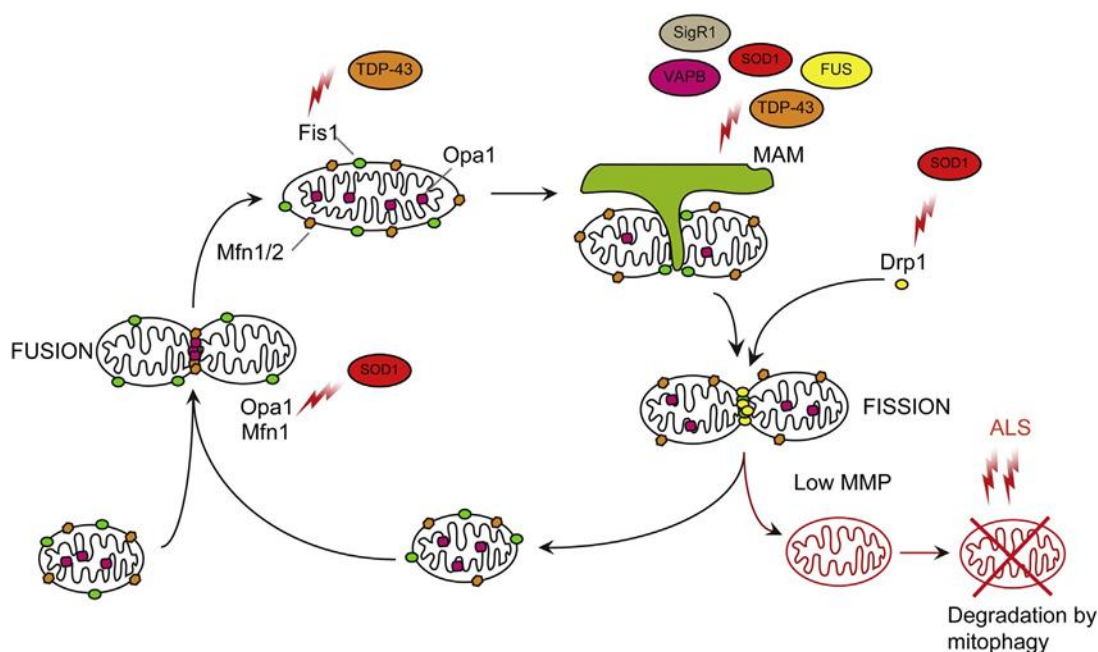
Αντίστοιχες συνέπειες έχουν και οι μεταλλάξεις της TDP-43, οι οποίες συνοδεύονται από αύξηση της παραγωγής της Fis1 και μείωση της Mfn1. Σε αρκετές περιπτώσεις, οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων της Mfn1 στους ινοβλάστες, πιθανά ως μηχανισμός αντιρρόπησης της μειωμένης σύντηξης (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Ωστόσο, επειδή ο διαχωρισμός των μιτοχονδρίων πραγματοποιείται στις θέσεις επικοινωνίας ΕΔ-μιτοχονδρίων, διαταραχή σε αυτά μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο διαχωρισμό στους κινητικούς

νευρώνες (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Η σχέση μεταξύ εξεσημασμένου διαχωρισμού και εμφάνιση ALS δεν είναι ακόμα απόλυτα σαφής. Εικάζεται πως τα μιτοχόνδρια που προκύπτουν από το διαχωρισμό είναι πιο επιρρεπή στη συσσώρευση ROS, λόγω της αδυναμίας ενσωμάτωσής τους στο μιτοχονδριακό δίκτυο, με αποτέλεσμα να επιδεινώνουν τη μιτοχονδριακή βλάβη (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Εναλλακτικά, η αύξηση του κατακερματισμού των μιτοχονδρίων ως αποτέλεσμα του διαχωρισμού, μπορεί να αντανάκλα την αυξημένη μιτοφαγική δραστηριότητα, ως απάντηση στην μιτοχονδριακή βλάβη. Ωστόσο, με την εξέλιξη της νόσου η μιτοφαγία, ανεπαρκεί να περιορίσει την ολοένα και αυξανόμενη συσσώρευση των δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων, οδηγώντας σε ακόμα μεγαλύτερο κατακερματισμό (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).



Εικόνα 28. Οι διαταραχές της σύντηξης και του διαχωρισμού. (Smith et al., 2019)

3.3.5.2.8. Διαταραχή των μηχανισμών ελέγχου

Είναι γνωστό πως η μιτοφαγία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς ελέγχου της ποιότητας των μιτοχονδρίων. Η συσσώρευση δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων είναι ένα σύνηθες φαινόμενο στην ALS και ενδεχομένως να αντικατοπτρίζει την αδυναμία της μιτοφαγίας να τα περιορίσει (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Φυσιολογικά, οι πρωτεΐνες TDP-43 και FUS είναι ρυθμιστές της **Parkin** και σε περίπτωση μετάλλαξης στα γονίδια τους παρατηρείται μείωση των επιπέδων αυτής στους κινητικούς νευρώνες του νωτιαίου

μυελού. Επειδή η συσσώρευση της TDP-43 είναι από τα πιο συχνά ευρήματα στην παθογένεση της ALS, θεωρούμε πως η μείωση της Parkin αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα μειωμένης μιτοφαγίας στις περισσότερες περιπτώσεις της νόσου (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Αυτό, συνδυαστικά και με τη συσσώρευση της παθολογικής TDP-43 στα μιτοχόνδρια που οδηγεί σε αυξημένη μιτοχονδριακή βλάβη, καταλήγει σε ένα σενάριο διπλού χτυπήματος όπου η ανεπάρκεια της μιτοφαγίας επιδεινώνει τη διαταραχή των μιτοχονδρίων στην ALS (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933). Επιπλέον, οι μεταλλάξεις στην TDP-43 προκαλούν διαταραχή στη μεταφορά των μιτοχονδρίων στα λυσοσώματα.

Η φυσιολογική VCP πρωτεΐνη είναι απαραίτητη στη μιτοφαγία, καθώς εξάγει τις Mfn1 και 2 στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη των δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων, συμβάλλοντας στην αποδόμηση τους (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933). Έτσι, μεταλλάξεις της πρωτεΐνης οδηγούν σε αναστολή της μιτοφαγίας και συσσώρευση παθολογικών μιτοχονδρίων, με αποτέλεσμα αύξηση των ROS και μείωση της παραγόμενης ενέργειας (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Άλλες μεταλλάξεις που σχετίζονται με τον νευρωνικό θάνατο στην ALS, αφορούν τα **OPTN**, **SQSTM1** και **TBK1** γονίδια που κωδικοποιούν υποδοχείς αυτοφαγίας (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Στην περίπτωση μετάλλαξης στο γονίδιο της SOD1, παρατηρείται αδυναμία κάθαρσης των παθολογικών μιτοχονδρίων λόγω βλαβών στα λυσοσώματα, που οφείλεται σε διαταραχή της παλίνδρομης μετακίνησης (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Τέλος, έχειδειχθεί πως μεταλλάξεις στο γονίδιο της **Alsin**, διαταράσσουν επίσης την αυτοφαγική δραστηριότητα στους κινητικούς νευρώνες και σχετίζονται με την εμφάνιση νεανικής μορφής ALS (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

3.3.5.2.9. Διαταραχές της άξονικής μετακίνησης

Οι ανωμαλίες μετακίνησης των μιτοχονδρίων στους άξονες είναι από τα πρώτα γεγονότα που παρατηρούνται στην ALS και για αυτό ίσως αποτελούν αιτία της απώλειας των κινητικών νευρώνων (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

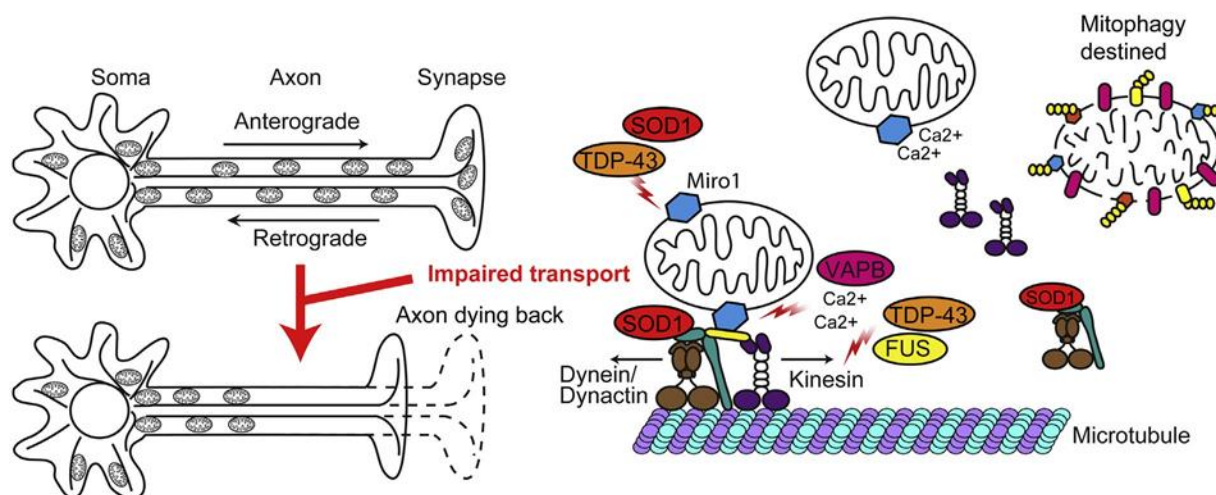
Υπενθυμίζεται πως η **κινεσίνη** σχετίζεται με τη μετακίνηση των μιτοχονδρίων προς τους άξονες (ορθόδρομη μεταφορά), ενώ η **δυνεΐνη** με τη μεταφορά από τους άξονες στο κυτταρικό σώμα (παλίνδρομη μεταφορά). Στην ALS οι διαταραχές αφορούν τόσο την ορθόδρομη όσο και την παλίνδρομη μεταφορά των μιτοχονδρίων και οδηγούν σε μειωμένο αριθμό μιτοχονδρίων στους άξονες και σε

λανθασμένη τοποθέτησή τους σε αυτούς (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

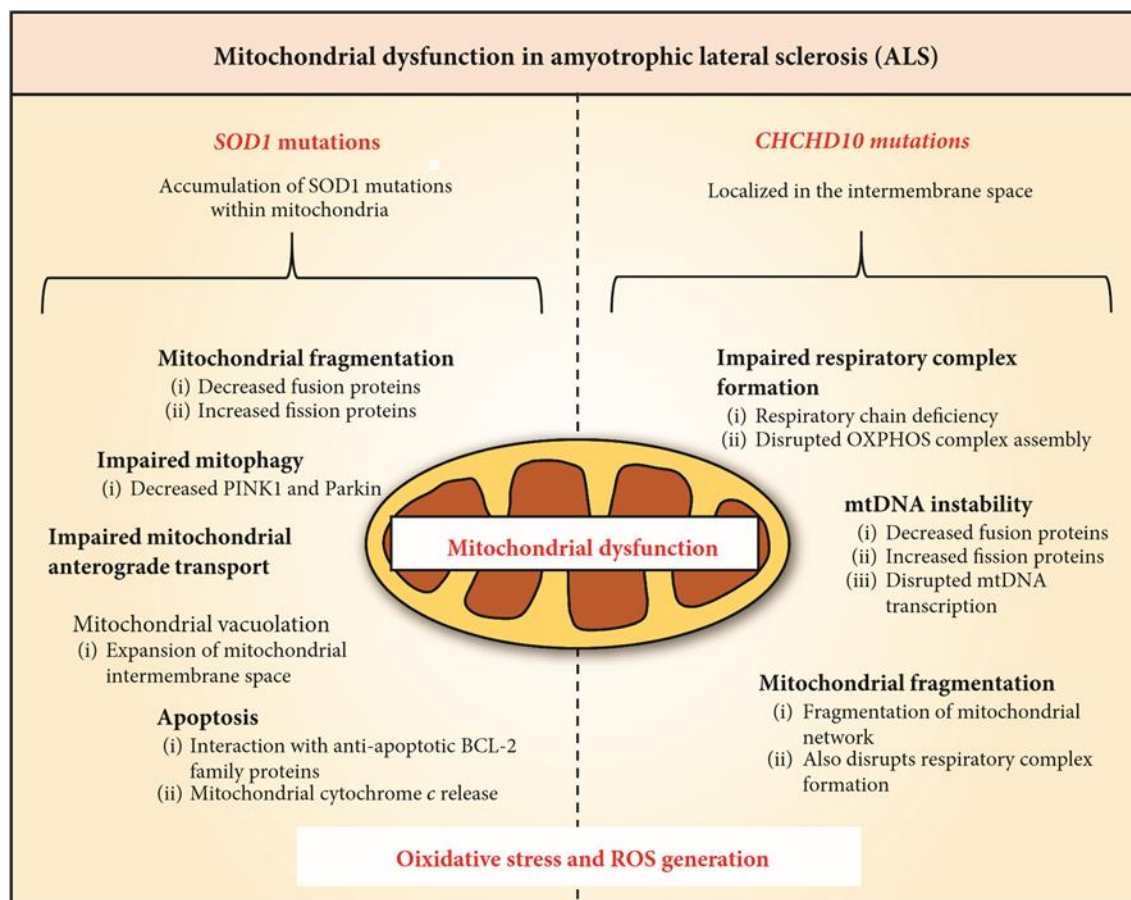
Συνήθως, η διαταραχή αυτή είναι έμμεση και προκύπτει από αποσταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων, διαταραχή της σηματοδότησης της κινεσίνης, συσσώρευση παθολογικών πρωτεϊνών και μιτοχονδριακή βλάβη, ενώ σπάνια μπορεί να οφείλεται σε άμεσες μεταλλάξεις της κινεσίνης, της δυνεΐνης ή της α-τουμπουλίνης (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Ένας ακόμα μηχανισμός διατάραξης της αξονικής μεταφοράς, σχετίζεται με την ανώμαλη ρύθμιση της Miro από το παθολογικά αυξημένο Ca^{2+} (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933). Τα ίδια αποτελέσματα προκύπτουν και στις περιπτώσεις μεταλλάξεων των SOD1 και TDP-43, όπου η διαταραχή της επικοινωνίας ΕΔ- μιτοχονδρίων οδηγεί σε αύξηση του Ca^{2+} και αναστολή της Miro. Επιπλέον, οι παθολογικές TDP-43 και FUS μειώνουν την έκφραση της κινεσίνης, ενώ η μεταλλαγμένη SOD1 προκαλεί διαταραχή της δυνεΐνης (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933). Τέλος, η βλάβη των μιτοχονδρίων στο ALS οδηγεί σε αναστολή της κινητικότητας τους μέσω αποδόμησης της Miro από τις PINK1 και Parkin (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Αποτέλεσμα όλων των παραπάνω είναι η διαταραχή της απομάκρυνσης των δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων μέσω της μιτοφαγίας και η συσσώρευση τους στους κινητικούς νευρώνες των ασθενών, οδηγώντας στο νευρωνικό θάνατο (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).



Εικόνα 29. Οι διαταραχές στην αξονική μετακίνηση. (Smith et al., 2019)



Εικόνα 30. Οι διαταραχές των μιτοχονδρίων στις οικογενείς μορφές ALS. (Huang et al., 2019)

3.3.5.3. Η θεραπεία της ALS

Μέχρι σήμερα, τα μόνα φάρμακα που έχουν εγκριθεί από τον FDA για τη θεραπεία της ALS είναι η **ριλουλόξη** και η **ενταβαρόνη** (Vandoorne et al., 2018, *Acta Neuropathologica*, 135: 489-509). Η ριλουλόξη έχει φανεί πως μέσω της αύξησης των επιπέδων της γλουταθειόνης, μειώνει τα επίπεδα των ROS και προλαμβάνει την απώλεια των κινητικών νευρώνων. Δυστυχώς, όμως, αυξάνει την επιβίωση μόνο κατά 3-5 μήνες (Breiner et al., 2020, *CMAJ*, 192 (12): 319-320). Η ενταβαρόνη είναι ένας αδρανοποιητής των ROS και σε κλινικές μελέτες βρέθηκε πως, όταν χορηγείται συνδυαστικά με ριλουλόξη, μειώνει το ρυθμό εξέλιξης της νόσου κατά 33% σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ριλουλόξη και βελτιώνει τη λειτουργικότητα των ασθενών (Breiner et al., 2020, *CMAJ*, 192 (12): 319-320).

Οι κύριες θεραπευτικές στρατηγικές στοχεύουν στη μείωση της παραγωγής ROS (συνένζυμο Q10, Mi-toQ, ολεσοξίμη κ.α.), στη βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας (διχλωροξικό οξύ, ακετυλο-L-καρνιτίνη), στην αναστολή της απόπτωσης (μινουκυκλίνη), στην αύξηση της βιογένεσης των

μιτοχονδρίων και στην παροχή εναλλακτικών της γλυκόζης πηγών ενέργειας (δίαιτα αυξημένων θερμίδων, κετονοσώματα, τριγλυκερίδια μέσης αλύσου) (Vandoorne et al., 2018, *Acta Neuropathologica*, 135: 489-509) (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933). Τα περισσότερα από αυτά τα φάρμακα, ωστόσο, βρίσκονται ακόμα σε στάδιο προκλινικών ή κλινικών δοκιμών και αναμένονται τα αποτελέσματά τους (Vandoorne et al., 2018, *Acta Neuropathologica*, 135: 489-509) (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

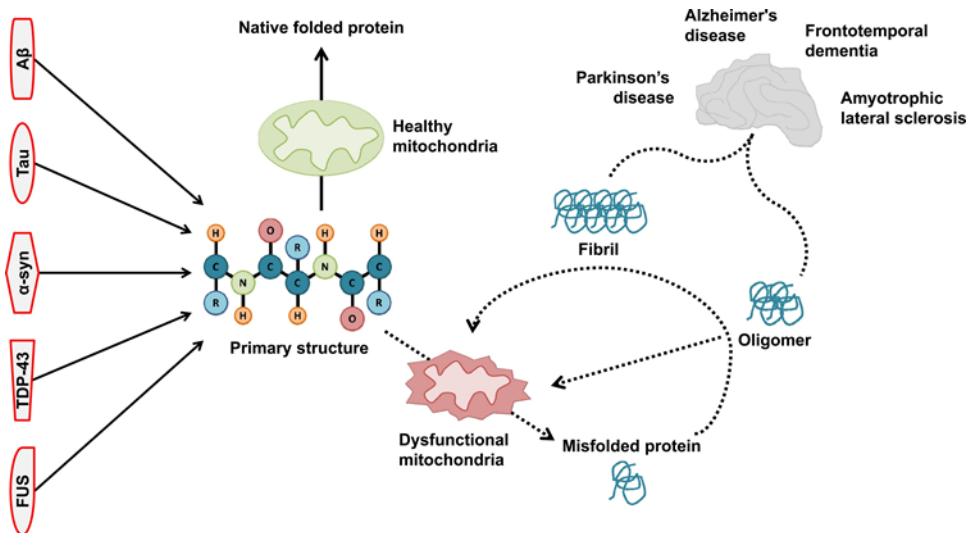
Λόγω του μεγάλου φάσματος της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας στην ALS, φαίνεται πως μια μονοθεραπεία δεν αρκεί για την αντιμετώπιση όλων των διαταραχών της νόσου (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Η ανακάλυψη εκείνων των διαταραχών των μιτοχονδρίων που αποτελούν την αιτία της νόσου και όχι τη συνέπεια, θα οδηγήσει σε ανάπτυξη αποτελεσματικών νευροπροστατευτικών φαρμάκων (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Στο μέλλον, στόχος της θεραπευτικής αντιμετώπισης θα είναι οι πρωτεΐνες που εμφανίζουν δυσλειτουργία στη νόσο. Ήδη έχει αναπτυχθεί ένα πεπτίδιο που αναστέλλει τη σύνδεση της SOD1 στη Bcl2 και προλαμβάνει την απόπτωση, βελτιώνοντας τη μιτοχονδριακή λειτουργία (Smith et al., 2019, *Neuroscience Letters*, 710: 132933).

Disease	Abnormalities result in mitochondrial dysfunction	Reference
AD	Deposition of Ab within mitochondria in the brain of patients with AD	[51–54]
	Impairment of mitochondrial OXPHOS in the brain of patients with AD	
	Downregulation of PGC-1 in the brain of patients with AD	
	Modulation of Ab aggregation cascade through PPAR-c dysregulation	
PD	Significant reduction in ATP in the putamen and midbrain	[21,55–58]
	Significant reduction in PCr in the putamen	
	Enhanced formation of free radicals	
	Induction of permeability transition	
	Impairment of intracellular calcium homeostasis	
	Induction of Oxidative Stress	
	Downregulation of PGC-1 in the brain of patients with PD	
	Development of neurodegeneration through PPAR-c dysregulation	
HD	Impairment of mitochondrial function by mHtt	[59–63]
	Downregulation of PGC-1 and its downstream genes	
	Suppression of PPAR-c activity by recruitment into Htt aggregates	
ALS	Decrease in mitochondrial Ca ²⁺ capacity	[64–68]
	Alteration of axonal mitochondria distribution	
	Alteration in mitochondrial morphology	
	Enhanced production of mitochondrial ROS	
	Defects of mitochondrial respiration in the CNS and muscles of patients with ALS	
	Defects of ATP production in the CNS and muscles of patients with ALS	
	Reduction in mtDNA copy number	
	Deficiencies in activity of respiratory chain	
	Downregulation of PGC-1 and its downstream genes	
	Increases in several miRNAs involved in neuromuscular junction and skeletal muscle regeneration	
	Development of neuroinflammation as a ALS hallmark, through PPAR-c dysregulation	

Πίνακας 6. Οι κύριες αιτίες μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας στις πιο συχνές νευροεκφυλιστικές παθήσεις (*Golpich et al., 2017*).



Εικόνα 31. Η σχέση μεταξύ παθολογικά αναδιπλωμένων πρωτεϊνών και μιτοχονδριακής λειτουργίας. (Briston and Hicks, 2018)

OXPHOS Complex	Huntington's Disease	Alzheimer's Disease	Parkinson's Disease	Amyotrophic Lateral Sclerosis
Complex I (NADH dehydrogenase or NADH:ubiquinone oxidoreductase)	Unaltered in brain of patients with HD, but reduced in skeletal muscle	Reduced in mitochondria, platelets, and lymphocytes from patients with AD and postmortem brain tissue	Impaired complex I activity is seen in substantia nigra, platelets; and skeletal muscle of patients with; complex I inhibitors are used to model PD	Increased in patients with familial ALS with SOD1 mutations, reduced in skeletal muscle samples from patients with sporadic ALS
Complex II (succinate dehydrogenase)	Reduced enzyme activity in brain of patients with advanced-stage HD and in muscle of transgenic mice; complex II inhibitors produce a HD phenotype in mice and primates	Reduced in mitochondria from patients with AD		Complex II III activities are reduced in spinal cords of patients with ALS
Complex III (CoQ-cytochrome c reductase)	Reduced enzyme activity in patients with advanced-stage HD	Core 1 protein is significantly reduced in temporal cortex of patients with AD; also reduced in mitochondria, platelets, and lymphocytes from patients with AD and postmortem brain tissue		Complex I III activities reduced in spinal cords of patients with ALS
Complex IV (cytochrome c oxidase)	Reduced COX activity in myoblasts and brain samples from patients with HD	Decreased activity and mRNA levels in brains, platelets and lymphocytes from AD patients	Reduced complex IV activity was reported in platelet mitochondria and skeletal muscle from patients with PD	Decreased COX activity in individual motor neurons, spinal cords and skeletal muscle of patients with sporadic ALS; decreased COX subunits in G93A ALS mice
Complex V (ATP synthase)	ATP production is impaired in striatal cells from mutant htt mice	Reduced in mitochondria from patients with AD	Reduced enzyme activity for complex V in skin fibroblast cultures from patients with PD	Levels of different subunits (D, , and) are decreased in G93A ALS mice

Πίνακας 7. Η ανεπάρκεια των συμπλόκων της OXPHOS στις συχνότερες νευροεκφυλιστικές παθήσεις. (*Johri and Beal, 2012*)

Πίνακας 8. Οι πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην παθογένεση των βασικών νευροεκφυλιστικών διαταραχών και η αλληλεπίδρασή τους με τα μιτοχόνδρια. (*Johri and Beal, 2012*)

Protein	Disease	Mitochondrial Association
htt	HD	<ol style="list-style-type: none"> 1. Although largely cytosolic, htt is also present on outer mitochondrial membrane (OMM). 2. htt expression correlated with elevated lactate levels, decreased mitochondrial membrane potential (MMP), decreased respiratory function through complex II and defects in mitochondrial calcium uptake, reduced mitochondrial mobility and mitochondrial ultrastructural changes. 3. Rat cortical neurons treated with 3-nitropropionic acid have fragmentation and condensation of mitochondria that can be prevented by antioxidant treatment. 4. In HeLa cells overexpressing mhtt with a 74-glutamine repeat, there is fragmentation of mitochondria, reduced mitochondrial fusion, reduced ATP, and increased cell death. Expression of either dominant-negative protein Drp1, or profusion protein Mfn2, not only prevents this change in mitochondrial morphology but also restores ATP levels and attenuates cell death. 5. mhtt binds more tightly to Drp1 on mitochondria and triggers mitochondrial fragmentation. 6. mhtt increases Drp1 enzymatic activity, which results in defective anterograde mitochondrial movement and synaptic deficiencies.
APP	AD	<ol style="list-style-type: none"> 1. APP accumulates in the protein import channels of mitochondria from human AD brains where it was found to be stably associated with translocases of the outer and inner mitochondrial membrane (TOM40 and TIM23). 2. Exposure of neuronal cells to conditioned medium from cells stably expressing mutant forms of APP leads to increased mitochondrial fission, loss of dendritic spines, and eventually cell death. This increase in mitochondrial fission was traced to elevated levels of S-nitrosylated Drp1. Increased levels of S-nitrosylated Drp1 were found in brain samples from patients with AD and AD mouse models. 3. APP overexpression in M17 neuroblastoma cells resulted in predominantly fragmented mitochondria, decreased levels of Drp1 and OPA1, and a defect in neuronal differentiation. Overexpression of Drp1 or OPA1 could partially rescue different aspects of these defects.
Presenilins, PS1 and PS2	AD	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presenilins form the γ-secretase complex that together with γ-secretase cleaves APP to produce A. 2. PS1 and PS2 are enriched in mitochondria-associated membranes, which is a specialized subcompartment of the endoplasmic reticulum involved in lipid metabolism and calcium homeostasis. PS1 presence was also reported in mitochondria. 3. Knockout of PS2 in contrast to PS1 results in reduced mitochondrial function in vivo. 4. PS2 increases endoplasmic reticulum-mitochondria tethering, which could result in a chronic, toxic mitochondrial Ca^{2+} overload.
A	AD	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mitochondrial accumulation of A has been shown in patients with AD, APP transgenic mice, and cellular models of AD. 2. Mitochondria localized A was shown to inhibit A binding alcohol dehydrogenase, disrupt mitochondrial permeability transition pore functions, and impair the respiratory chain complex III and IV. 3. Intracellular accumulated A induces age-dependent changes, including depletion of presynaptic mitochondria, slowdown of bidirectional transports of axonal mitochondria, decreased synaptic vesicles, increased large vacuoles, and elevated synaptic fatigue. 4. Cells overproducing A showed impairment of mitochondrial function such as reduced mitochondrial respiration, strongly altered morphology, and reduced intracellular mobility of mitochondria. Antioxidants reduced A production and rescued mitochondrial function. 5. A increases expression of mitochondrial fission genes and reduces the expression of fusion genes in vitro.
Tau	AD/PD	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tau mediates the effects of A on axonal transport and a reduction of tau protects against A-induced axonal transport abnormalities. 2. Hyperphosphorylated/overexpressed tau impairs axonal transport of mitochondria. 3. N-terminal truncated tau localizes to mitochondrial membranes and was found to be highly enriched in mitochondria from cryopreserved synaptosomes of human AD brains.

-Synuclein	PD	1. -Synuclein is present predominantly on OMM in mouse brain and on inner mitochondrial membrane in human brain.
		2. Higher accumulation of -synuclein was reported in mitochondria from striatum and substantia nigra of PD patients compared with normal subjects.
		3. Accumulation of -synuclein in the mitochondria of human dopaminergic neurons reduced mitochondrial complex I activity and increased production of ROS.
		4. N-terminal 32 amino acids of -synuclein were shown to function as a targeting sequence for the import of -synuclein into mitochondria in an energy- and import channel-dependent manner.
		5. Mitochondrial association of -synuclein in cells was linked to oxidation of mitochondrial proteins and increased levels of calcium and nitric oxide.
		6. Mitochondrial abnormalities were observed in transgenic mouse models overexpressing wild-type or mutant -synuclein: selective oxidation of mitochondria-associated metabolic proteins; degenerating mitochondria containing -synuclein; reduced complex IV activity; mitochondrial DNA damage; and increased mitochondrial pathology after treatment with MPTP.
		7. Studies in -synuclein knockout mice suggest that -synuclein controls synaptic vesicle dynamics and may regulate mitochondrial membrane lipid composition and complex I activity.
Parkin	PD	1. Parkin is a largely cytosolic E3 ubiquitin ligase, which, along with PINK1, is involved in mitochondrial quality control pathways, i.e. mitophagy.
		2. Although primarily cytosolic, Parkin is recruited to mitochondria under conditions of bioenergetic stress/loss of mitochondrial membrane potential such as in presence of chemical uncouplers and OXPHOS inhibitors; by relatively long exposure to oxidative stress (after treatment with paraquat); chronic loss of mitochondrial fusion, or loss of mtDNA integrity.
		3. Loss of Parkin in <i>Drosophila melanogaster</i> not only causes degeneration of flight muscles and dopaminergic neurons, but their mitochondria become dysmorphic and dysfunctional with less efficient OXPHOS and increased ROS production.
		4. Parkin ubiquitinates OMM proteins, voltage-dependent anion channel 1 in mammals and Marf (an ortholog of mammalian mitofusins) in <i>D. melanogaster</i> . Ubiquitination (therefore elimination/inhibition) of Marf by Parkin promotes mitochondrial fission.
PINK1	PD	1. <i>PINK1</i> gene encodes a mitochondrially localized serine/threonine kinase. PINK1 is normally kept at low levels on the OMM of healthy mitochondria. However, it is also imported into mitochondria and rapidly and selectively accumulates on the outer membrane of mitochondria that have lost membrane potential.

Συμπεράσματα

Σύμφωνα με όλα όσα παρουσιάστηκαν σε αυτή την εργασία, συμπεραίνουμε πως τα μιτοχόνδρια συμμετέχουν σε όλες σχεδόν τις διεργασίες που είναι απαραίτητες για την επιβίωση και την ορθή λειτουργία του κυττάρου, και κατ' επέκταση του οργανισμού.

Οι διαταραχές στη δομή, στη σύντηξη και το διαχωρισμό, στη μιτοφαγία, στην αναπνευστική αλυσίδα, στην ομοιόσταση του ασβεστίου και στην παραγωγή ROS αποτελούν κάποιους από τους παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν ανεπανόρθωτη βλάβη στα μιτοχόνδρια.

Επίσης, αποδεικνύεται πως η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι του παθοφυσιολογικού μηχανισμού όλων των νευροεκφυλιστικών παθήσεων που αναλύθηκαν και πολλών άλλων, αν και δεν έχει εξακριβωθεί ακόμα ποιες από τις βλάβες των μιτοχονδρίων αποτελούν την αιτία της νευροεκφύλισης και ποιες τη συνέπεια.

Το μόνο βέβαιο, είναι πως όλες οι παθήσεις που περιγράφησαν νωρίτερα μοιράζονται κοινά στοιχεία μεταξύ τους, με κυριότερα τη συσσώρευση παθολογικά αναδιπλωμένων πρωτεϊνών σε μορφή συσσωματωμάτων, τη διαταραχή των μιτοχονδρίων, την εμπλοκή του οξειδωτικού στρες, τη βλάβη των συμπλόκων της αναπνευστικής αλυσίδας, τη μειωμένη παραγωγή ATP, τη διαταραχή της δυναμικής των μιτοχονδρίων και τη διαταραχή της μιτοφαγικής δραστηριότητας.

Προοπτική

Λόγω της πολυπλοκότητας των νευροεκφυλιστικών νόσων, δεν έχουμε καταφέρει ακόμα να κατανοήσουμε πλήρως την παθογένεση τους, με αποτέλεσμα να μην έχει βρεθεί η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν στη διαταραχή των μιτοχονδρίων θα βοηθήσει στην ανακάλυψη νέων στρατηγικών διατήρησης της λειτουργίας τους.

Η **γονιδιακή θεραπεία** αποτελεί ίσως την ιδανική αντιμετώπιση, καθώς προσφέρει άμεση διόρθωση των παθογενετικών μηχανισμών της νόσου, νευροπροστασία και βελτίωση των συμπτωμάτων (*Sudhakar and Richardson, 2019, Neurotherapeutics, 16(1): 166-175*). Ωστόσο, η εφαρμογή της απαιτεί άριστη γνώση της παθοφυσιολογίας της νόσου και των εμπλεκόμενων με αυτή γονιδίων, ενώ κύρια πρόκληση παραμένει η άμεση και επιλεκτική στόχευση, μέσω φορέων, των περιοχών που εμφανίζουν βλάβη. Τα τελευταία χρόνια, έχει αναπτυχθεί μια νευροχειρουργική τεχνική, η iMRI-CED (interventional MRI convection- enhanced delivery) η οποία εξασφαλίζει ακριβή μεταφορά των φορέων σε πραγματικό χρόνο (*Sudhakar and Richardson, 2019, Neurotherapeutics, 16(1): 166-175*).

Μια ακόμα θεραπευτική προσέγγιση που έχει αναπτυχθεί και ελέγχεται την τελευταία δεκαετία, είναι η

χρήση αντινοσηματικών νουκλεοτιδίων (ASOs). Τα αντινοσηματικά φάρμακα προσδένονται στο RNA του παθολογικού γονιδίου, σύμφωνα με τους κανόνες συμπληρωματικότητας των βάσεων και το μεταβάλλουν με έναν από τους παρακάτω τρόπους: με άμεση αποδόμηση του μέσω της RNAase H1 ή της Argo2, εμμέσως, ρυθμίζοντας την επεξεργασία του και τέλος, διαταράσσοντας τις δομές εκείνες που αναστέλλουν τη μετάφραση απαραίτητων πρωτεϊνών (Bennett *et al.*, 2019, *Annu Rev Neurosci.*, 42: 385-406).

Τέλος, η άμεση βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας θα μπορούσε επίσης να αποτελέσει μια πρωτοποριακή λύση στη θεραπεία των νευροεκφυλιστικών διαταραχών. Η ενίσχυση της μεταγραφικής δραστηριότητας των παραγόντων που ρυθμίζουν τη μιτοχονδριακή βιογένεση (PGC-1, GABPA, PPAR, AMPK κ.α.), η αύξηση της αντιοξειδωτικής προστασίας μέσω χορήγησης αντιοξειδωτικών ενζύμων (π.χ. MitoQ, SS31 και SS20 πεπτίδια) καθώς και η βελτίωση της μιτοφαγικής δραστηριότητας, παραμένουν οι κύριες επιλογές αντιμετώπισης της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας (Golpich *et al.*, 2017, *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 23(1): 5-22).

Κλείνοντας, αναμένουμε τα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές των υποψήφιων φαρμάκων και παραμένουμε αισιόδοξοι πως στο μέλλον θα βρεθούν θεραπευτικές προσεγγίσεις που θα στοχεύουν στα αρχικά στάδια της παθογένεσης της νόσου, τροποποιώντας μόνιμα την εξέλιξη της.

Βιβλιογραφία

- Abeti, R et al. 2016. "Mitochondrial Energy Imbalance and Lipid Peroxidation Cause Cell Death in Friedreich's Ataxia." *Cell Death and Disease* 7(5). www.nature.com/cddis.
- Alston, Charlotte L. et al. 2017. "The Genetics and Pathology of Mitochondrial Disease." *Journal of Pathology* 241(2): 236–50.
- Angelova, Plamena R, and Andrey Y Abramov. 2018. "Role of Mitochondrial ROS in the Brain: From Physiology to Neurodegeneration." *FEBS Letters* 592(5): 692–702.
- Annesley, Sarah J, and Paul R Fisher. 2019. "Mitochondria in Health and Disease." *Cells*. 8(7): 680. www.mdpi.com/journal/cells.
- Anzell, Anthony R., Rita Maizy, Karin Przyklenk, and Thomas H. Sanderson. 2018. 55 Molecular Neurobiology *Mitochondrial Quality Control and Disease: Insights into Ischemia-Reperfusion Injury*. Humana Press Inc.
- Ashrafi, G, and T L Schwarz. 2013. "The Pathways of Mitophagy for Quality Control and Clearance of Mitochondria." *Cell Death and Differentiation* 20(1): 31–42. www.nature.com/cdd.
- Audano, Matteo, Anja Schneider, and Nico Mitro. 2018. "Mitochondria, Lysosomes, and Dysfunction: Their Meaning in Neurodegeneration." *Journal of Neurochemistry* 147(3): 291–309.
- Barazzuol, Lucia, Flavia Giamogante, Marisa Brini, and Tito Calì. 2020. "PINK1/Parkin Mediated Mitophagy, Ca²⁺ Signalling, and ER-Mitochondria

Contacts in Parkinson's Disease." *International journal of molecular sciences* 21(5): 1772.

Belenguer, Pascale, João M.N. Duarte, Patrícia F. Schuck, and Gustavo C. Ferreira. 2019. "Mitochondria and the Brain: Bioenergetics and Beyond." *Neurotoxicity Research* 36(2): 219–38.

Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L. 2012. *Biochemistry*. 7th ed. Basingstoke: Freeman, W. H.

Bose, Anindita, and M. Flint Beal. 2016. "Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease." *Journal of Neurochemistry* 139(1): 216–31.

Bouchez, Cyrielle, and Anne Devin. 2019. "Mitochondrial Biogenesis and Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS): A Complex Relationship Regulated by the CAMP/PKA Signaling Pathway." *Cells* 8(4): 287. www.mdpi.com/journal/cells.

Breiner, Ari, Lorne Zinman, and Pierre R. Bourque. 2020. "Edaravone for Amyotrophic Lateral Sclerosis: Barriers to Access and Lifeboat Ethics." *CMAJ* 192(12): E319–20. www.als.ca/blogs/access-to-therapies.

Briggs, Robert, Sean P Kennelly, and Desmond O'Neill. 2016. "Drug Treatments in Alzheimer's Disease." *Clinical Medicine* 16(3): 247–53.

Briston, Thomas, and Amy R Hicks. 2018. "Mitochondrial Dysfunction and Neurodegenerative Proteinopathies: Mechanisms and Prospects for Therapeutic Intervention." *Biochemical Society Transactions* 46(4): 829–42. <https://doi.org/10.1042/BST20180025>.

Cai, Qian, and Prasad Tammineni. 2017. "Mitochondrial Aspects of Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease." *Journal of Alzheimer's Disease* 57(4):

1087–1103.

Catic, Andre. 2018. “Cellular Metabolism and Aging.” In *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Elsevier B.V., 85–107.

Chan, David C., and Eric A. Schon. 2012. “Eliminating Mitochondrial DNA from Sperm.” *Developmental Cell* 22(3): 469–70.

Chen, Guo, Guido Kroemer, and Oliver Kepp. 2020. “Mitophagy: An Emerging Role in Aging and Age-Associated Diseases.” *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 8: 200. www.frontiersin.org.

Chinnery, P. F. et al. 2001. “Point Mutations of the MtDNA Control Region in Normal and Neurodegenerative Human Brains.” *American Journal of Human Genetics* 68(2): 529–32.

Chinnery, Patrick F, and Aurora Gomez-Duran. 2018. “Oldies but Goldies MtDNA Population Variants and Neurodegenerative Diseases.” *Frontiers in Neuroscience* 12(OCT). www.frontiersin.org.

Cook, A., and P. Giunti. 2017. “Friedreich’s Ataxia: Clinical Features, Pathogenesis and Management.” *British Medical Bulletin* 124(1): 19–30.

Corti, Olga, Klas Blomgren, Angelo Poletti, and Philip M. Beart. 2020. “Autophagy in Neurodegeneration: New Insights Underpinning Therapy for Neurological Diseases.” *Journal of Neurochemistry* 154(4): 354–71.

Cunnane, Stephen C et al. 2020. “Brain Energy Rescue: An Emerging Therapeutic Concept for Neurodegenerative Disorders of Ageing.” *Nature Reviews Drug Discovery* 19(9): 609–33. <https://doi.org/10.1038/s41573-020->

0072-x.

Delatycki, Martin B., and Sanjay I. Bidichandani. 2019. "Friedreich Ataxia-Pathogenesis and Implications for Therapies." *Neurobiology of Disease* 132(August): 104606. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104606>.

Desai, Shyamal, Meredith Juncker, and Catherine Kim. 2018. "Regulation of Mitophagy by the Ubiquitin Pathway in Neurodegenerative Diseases." *Experimental Biology and Medicine* 243(6): 554–62.

Dugger, Brittany N., and Dennis W. Dickson. 2017. "Pathology of Neurodegenerative Diseases." *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 9(7).

Eisner, Verónica, Martin Picard, and György Hajnóczky. 2018. "Mitochondrial Dynamics in Adaptive and Maladaptive Cellular Stress Responses." *Nat Cell Biol* 20(7): 755–65.

Erkkinen, Michael G, Mee Ohk Kim, and Michael D Geschwind. 2018. "Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases." *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 10(4).
<http://cshperspectives.cshlp.org/>.

Evans, Chantell S., and Erika L.F. Holzbaur. 2019. "Autophagy and Mitophagy in ALS." *Neurobiology of Disease* 122: 35–40.

"FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug | FDA."
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug> (June 14, 2021).

Fivenson, Elayne M. et al. 2017. "Mitophagy in Neurodegeneration and Aging."

Neurochemistry International 109: 202–9.

Foti, Sandrine C. et al. 2019. “Cerebral Mitochondrial Electron Transport Chain Dysfunction in Multiple System Atrophy and Parkinson’s Disease.” *Scientific Reports* 9(1): 6559. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42902-7>.

Frey, Terrence G., and Carmen A. Mannella. 2000. “The Internal Structure of Mitochondria.” *Trends in Biochemical Sciences* 25(7): 319–24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10871882/> (July 2, 2021).

Fritsch, Lauren E., M. Elyse Moore, Shireen A. Sarraf, and Alicia M. Pickrell. 2020. “Ubiquitin and Receptor-Dependent Mitophagy Pathways and Their Implication in Neurodegeneration.” *Journal of Molecular Biology* 432(8): 2510–24. [/pmc/articles/PMC7195237/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34511111/) (June 29, 2021).

Gaudet, Andrew D, and Laura K Fonken. 2018. “Glial Cells Shape Pathology and Repair After Spinal Cord Injury.” *Neurotherapeutics* 15(3): 554–77. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0630-7> (May 26, 2021).

Golpich, Mojtaba et al. 2017. “Mitochondrial Dysfunction and Biogenesis in Neurodegenerative Diseases: Pathogenesis and Treatment.” *CNS Neuroscience and Therapeutics* 23(1): 5–22.

Grimm, Amandine, and Anne Eckert. 2017. “Brain Aging and Neurodegeneration: From a Mitochondrial Point of View.” *Journal of Neurochemistry* 143(4): 418–31.

Grünewald, Anne, Kishore R. Kumar, and Carolyn M. Sue. 2019. “New Insights into the Complex Role of Mitochondria in Parkinson’s Disease.” *Progress in Neurobiology* 177: 73–93. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.09.003>.

Huang, Michael L-H et al. 2019. “The Role of the Antioxidant Response in

Mitochondrial Dysfunction in Degenerative Diseases: Cross-Talk between Antioxidant Defense, Autophagy, and Apoptosis.” *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019: 1–26.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31057691> (May 5, 2020).

Illarioshkin, S. N. et al. 2018. “Molecular Pathogenesis in Huntington’s Disease.” *Biochemistry (Moscow)* 83(9): 1030–39.

Intihar, Taylor A, Elisa A Martinez, and Rocio Gomez-Pastor. 2019. “Mitochondrial Dysfunction in Huntington’s Disease; Interplay between HSF1, P53 and PGC-1 α Transcription Factors.” *Frontiers in Cellular Neuroscience* 13: 1–10. www.frontiersin.org.

Jadiya, Pooja, and Dhanendra Tomar. 2020. “Mitochondrial Protein Quality Control Mechanisms.” *Genes* 11(5): 563. www.mdpi.com/journal/genes.

Jha, Mithilesh Kumar, and Brett M Morrison. 2018. “Glia-Neuron Energy Metabolism in Health and Diseases: New Insights into the Role of Nervous System Metabolic Transporters.” *Experimental Neurology* 309: 23–31.

Jimenez-Sanchez, Maria, Floriana Licitra, Benjamin R Underwood, and David C Rubinsztein. 2017. “Huntington’s Disease: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies.” *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 7(7): 1–22. <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/>.

Johri, Ashu, and M. Flint Beal. 2012. “Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases.” *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 342(3): 619–30.

Jornayvaz, François R, and Gerald I Shulman. 2010. “Regulation of

Mitochondrial Biogenesis.” *Essays in Biochemistry* 47: 69–84.

Kawamata, Hibiki, and Giovanni Manfredi. 2017. “Proteinopathies and OXPHOS Dysfunction in Neurodegenerative Diseases.” *Journal of Cell Biology* 216(12): 3917–29.

Kerr, Jesse S et al. 2017. “Mitophagy and Alzheimer’s Disease: Cellular and Molecular Mechanisms.” *Trends Neurosci* 40(3): 151–66.

Killackey, Samuel A., Dana J. Philpott, and Stephen E. Girardin. 2020. “Mitophagy Pathways in Health and Disease.” *The Journal of cell biology* 219(11).

Kramer, Peter, and Paola Bressan. 2018. “Our (Mother’s) Mitochondria and Our Mind.” *Perspectives on Psychological Science* 13(1): 88–100.

Kumar, Ashok et al. 2020. “Therapeutic Advances for Huntington’s Disease.” *Brain Sciences* 10(1). www.mdpi.com/journal/brainsci.

Lane, Nick, and William Martin. 2010. “The Energetics of Genome Complexity.” *Nature* 467(7318): 929–34.

Lanoiselée, Hélène-Marie et al. 2017. “APP, PSEN1, and PSEN2 Mutations in Early-Onset Alzheimer Disease: A Genetic Screening Study of Familial and Sporadic Cases.” *PLoS Med.* 14(3): e1002270.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002270> (June 23, 2021).

Larsen, S. B., Z. Hanss, and R. Krüger. 2018. “The Genetic Architecture of Mitochondrial Dysfunction in Parkinson’s Disease.” *Cell and Tissue Research* 373(1): 21–37.

Levine, Beth, and Zvulun Elazar. 2011. “Inheriting Maternal MtDNA.” *Science*

334(6059): 1069–70.

Levine, Beth, and Guido Kroemer. 2019. “Biological Functions of Autophagy Genes: A Disease Perspective.” *Cell* 176(1–2): 11–42.

Lin, Fang, and Shou Qing Luo. 2019. “Mitochondria in Neurodegenerative Diseases.” *CNS Neuroscience and Therapeutics* 25(7): 813–15.
<https://orcid.org/0000-0002-1611-1181>.

Luo, Shiyu et al. 2018. “Biparental Inheritance of Mitochondrial DNA in Humans.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115(51): 13039–44.

Lupoli, Federica et al. 2018. “The Role of Oxidative Stress in Friedreich’s Ataxia.” *FEBS Letters* 592(5): 718–27.

M. Wilkins, Heather, and Russell H. Swerdlow. 2015. “Relationships Between Mitochondria and Neuroinflammation: Implications for Alzheimer’s Disease.” *Current Topics in Medicinal Chemistry* 16(8): 849–57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26311426> (April 28, 2020).

Macdonald, Ruby, Katy Barnes, Christopher Hastings, and Heather Mortiboys. 2018. 46 Biochemical Society Transactions *Mitochondrial Abnormalities in Parkinson’s Disease and Alzheimer’s Disease: Can Mitochondria Be Targeted Therapeutically?* Portland Press Ltd.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30026371/> (July 2, 2021).

Mantzavinos, Vasileios, and Athanasios Alexiou. 2017. “Biomarkers for Alzheimer’s Disease Diagnosis.” *Current Alzheimer Research* 14(11): 1149–54.

McColgan, P., and S J Tabrizi. 2018. “Huntington’s Disease: A Clinical Review.”

European Journal of Neurology 25(1): 24–34.

Menzies, Fiona M. et al. 2017. “Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities.” *Neuron* 93(5): 1015–34.

Mishra, Prashant, and David C. Chan. 2016. “Metabolic Regulation of Mitochondrial Dynamics.” *Journal of Cell Biology* 212(4): 379–87.

Mittler, Ron. 2017. “ROS Are Good.” *Trends in Plant Science* 22(1): 11–19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27666517/> (June 29, 2021).

Muddapu, Vignayanandam Ravindernath, S. Akila Parvathy Dharshini, V. Srinivasa Chakravarthy, and M. Michael Gromiha. 2020. “Neurodegenerative Diseases – Is Metabolic Deficiency the Root Cause?” *Frontiers in Neuroscience* 14: 213. www.frontiersin.org.

Nguyen, Dao K.H., Ravi Thombre, and Jiou Wang. 2019. “Autophagy as a Common Pathway in Amyotrophic Lateral Sclerosis.” *Neuroscience Letters* 697: 34–48.

Nixon, Ralph A. 2013. “The Role of Autophagy in Neurodegenerative Disease.” *Nature Medicine* 19(8): 983–97.

Nunnari, Jodi, and Anu Suomalainen. 2012. “Mitochondria: In Sickness and in Health.” *Cell* 148(6): 1145–59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.035>.

Ovalle, W. K., & Nahirney, P. C. 2013. *Netter’s Essential Histology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier.

Paillusson, Sebastien et al. 2016. “There’s Something Wrong with My MAM; the ER-Mitochondria Axis and Neurodegenerative Diseases.” *Trends in*

Neurosciences 39(3): 146–57.

Perlman, Steve J et al. 2015. “Maternal Transmission, Sex Ratio Distortion, and Mitochondria.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112(33): 10162–68.
www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1421391112.

Pfanner, Nikolaus, Bettina Warscheid, and Nils Wiedemann. 2019.
“Mitochondrial Proteins: From Biogenesis to Functional Networks.” *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 20(5): 267–84.

Ploumi, Christina, Ioanna Daskalaki, and Nektarios Tavernarakis. 2017.
“Mitochondrial Biogenesis and Clearance: A Balancing Act.” *FEBS Journal* 284(2): 183–95.

Quinn, Peter M J, Paula I Moreira, António Francisco Ambrósio, and C Henrique Alves. 2020. “High Level MYCN Amplification and Distinct Methylation Signature Define an Aggressive Subtype of Spinal Cord Ependymoma.” *Acta Neuropathologica Communications* 8: 189.
<https://doi.org/10.1186/s40478-020-01062-w>.

Reggiori, Fulvio, and Christian Ungermann. 2017. “Autophagosome Maturation and Fusion.” *Journal of Molecular Biology* 429(4): 486–96.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28077293/> (June 29, 2021).

Robinson, Morgan, Brenda Y Lee, and Francis T Hane. 2017. “Recent Progress in Alzheimer’s Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology.” *Journal of Alzheimer’s disease : JAD* 57(2): 317–30.

Rocha, Milagros et al. 2020. “Mitochondria and T2D: Role of Autophagy, ER Stress, and Inflammasome.” *Trends in Endocrinology and Metabolism*

31(10): 725–41.

Roger, Andrew J., Sergio A. Muñoz-Gómez, and Ryoma Kamikawa. 2017. “The Origin and Diversification of Mitochondria.” *Current Biology* 27(21): R1177–92.

Rose, Jordan et al. 2017. “Mitochondrial Dysfunction in Glial Cells: Implications for Neuronal Homeostasis and Survival.” *Toxicology* 391: 109–15.

Shirendeb, Ulziibat et al. 2011. “Abnormal Mitochondrial Dynamics, Mitochondrial Loss and Mutant Huntingtin Oligomers in Huntington’s Disease: Implications for Selective Neuronal Damage.” *Human Molecular Genetics* 20(7): 1438–55.

<https://academic.oup.com/hmg/article/20/7/1438/617917>.

Singh, Anju, Ritushree Kukreti, Luciano Saso, and Shrikant Kukreti. 2019. “Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases.” *Molecules* 24(8): 1583. www.mdpi.com/journal/molecules.

Smith, Emma F., Pamela J. Shaw, and Kurt J. De Vos. 2019. “The Role of Mitochondria in Amyotrophic Lateral Sclerosis.” *Neuroscience Letters* 710: 132933. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2017.06.052>.

Sorrentino, Vincenzo, Keir J. Menzies, and Johan Auwerx. 2018. “Repairing Mitochondrial Dysfunction in Disease.” *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 58(1): 353–89.

Subramaniam, Sudhakar Raja, and Marie Francoise Chesselet. 2013. “Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Parkinson’s Disease.” *Progress in Neurobiology* 106–107: 17–32.

Sudhakar, Vivek, and R. Mark Richardson. 2019. “Gene Therapy for

Neurodegenerative Diseases.” *Neurotherapeutics* 16(1): 166–75.
<https://doi.org/10.1007/s13311-018-00694-0>.

Suen, Der Fen, Kristi L. Norris, and Richard J. Youle. 2008. “Mitochondrial Dynamics and Apoptosis.” *Genes and Development* 22(12): 1577–90.

Swerdlow, Russell H. 2018. “Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer’s Disease.” *Journal of Alzheimer’s Disease* 62(3): 1403–16.

Taylor, J Paul, Robert H Brown, and Don W Cleveland. 2016. “Decoding ALS: From Genes to Mechanism.” *Nature* 539(7628): 197–206.

Tiwari, Sneham et al. 2019. “Alzheimer’s Disease: Pathogenesis, Diagnostics, and Therapeutics.” *International Journal of Nanomedicine* 14: 5541–54.
<http://doi.org/10.2147/IJN.S200490>.

Tönnies, Eric, and Eugenia Trushina. 2017. “Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer’s Disease.” *Journal of Alzheimer’s Disease* 57(4): 1105–21.

Um, Jee Hyun, and Jeanho Yun. 2017. “Emerging Role of Mitophagy in Human Diseases and Physiology.” *BMB Reports* 50(6): 299–307.

Van Der Bliek, Alexander M., Margaret M. Sedensky, and Phil G. Morgan. 2017. “Cell Biology of the Mitochondrion.” *Genetics* 207(3): 843–71.

Vandoorne, Tijs, Katrien De Bock, · Ludo, and Van Den Bosch. 2018. “Energy Metabolism in ALS: An Underappreciated Opportunity?” *Acta Neuropathologica* 135: 489–509. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1835-x>.

Vaught, R. C., and D. K. Dowling. 2018. “Maternal Inheritance of Mitochondria:

Implications for Male Fertility?” *Reproduction* 155(4): 159–68.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29581388> (May 5, 2020).

Vergara, Rodrigo C et al. 2019. “The Energy Homeostasis Principle: Neuronal Energy Regulation Drives Local Network Dynamics Generating Behavior.” *Frontiers in Computational Neuroscience* 13: 49. www.frontiersin.org.

Vicencio, Emiliano et al. 2020. “Implications of Selective Autophagy Dysfunction for ALS Pathology.” *Cells* 9(2): 381.

Yan et al. 2019. “Mitochondrial DNA: Distribution, Mutations, and Elimination.” *Cells* 8(4): 379.

Yoo, Seung-Min, and Yong-Keun Jung. 2018. “A Molecular Approach to Mitophagy and Mitochondrial Dynamics.” *Mol. Cells* 41(1): 18–26.
<http://dx.doi.org/10.14348/molcells.2018.2277>www.molcells.org.

Youle, Richard J. 2019. “Mitochondria—Striking a Balance between Host and Endosymbiont.” *Science* 365(6454).

Youle, Richard J., and Derek P. Narendra. 2011. “Mechanisms of Mitophagy.” *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 12(1): 9–14.
[/pmc/articles/PMC4780047/](http://pmc/articles/PMC4780047/) (July 2, 2021).

Zhang, Siyuan, Marek Napierala, and Jill S Napierala. 2019. “Therapeutic Prospects for Friedreich’s Ataxia.” *Trends in Pharmacological Sciences* 40(4): 229–33.

Zheng, Ju, Joris Winderickx, Vanessa Franssens, and Beidong Liu. 2018. “A Mitochondria-Associated Oxidative Stress Perspective on Huntington’s

Disease.” *Frontiers in Molecular Neuroscience* 11: 329. www.frontiersin.org.